ISOLIERUNG UND STRUKTURERMITTLUNG VON ZWÖLF NEUEN ANTHRACYCLINONEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

JÜRGEN NIEMEYER
aus Bielefeld

Göttingen 1966

Isolierung und Strukturermittlung von zwölf neuen Anthracyclinonen

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
J ü r g e n N i e m e y e r
aus Bielefeld

Göttingen 1966

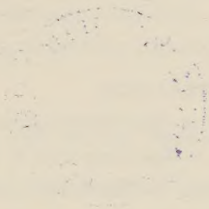
UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

D 7

Referent: Professor Dr. H.Brockmann
Korreferent: Professor Dr. W.Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Februar 1966

Die vorliegende Arbeit wurde im Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen in der Zeit von September 1962 bis Oktober 1965 durchgeführt.



Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Hans Brockmann,
danke ich für die großzügige Unterstützung meiner Arbeit und für das stete Interesse am Fortschreiten der Untersuchungen.

Inhaltsverzeichnis

A. THEORETISCHER TEIL

Seite

Einleitung 1

1) Anthracyclinone und Anthracycline
2) Struktur und Nomenklatur der Anthracyclinone
   a) Allgemeines
   b) Ring A, R_F-Wert und griechischer Buchstabe
   c) Anthrachinon-Ringsystem, Farbe und Gruppenname

I. α-Rhodomycinon 7

1) Isolierung und Reinigung
2) Konstitution des α-Rhodomycinons
3) Überführung von α-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon
4) α-Rhodomycinon aus ß-Rhodomycinon

II. Konfiguration und Konformation der Anthracyclinone 18

1) Allgemeines
2) Zirkulardichroismus der Anthracyclinone
3) Hochauflösende NMR-Spektren von α- und ß-Rhodomycinon
4) Die Konfiguration des γ-Rhodomycinons

III. Rhodomycinone mit einer Methylgruppe an C-9 25

1) $ß_1$-Rhodomycinon
2) $α_1$-Rhodomycinon
3) δ-Rhodomycinon-Ist 299

IV. Rhodomycinone mit einer Propylgruppe an C-9 36

$α_3$-Rhodomycinon

V. 10-Desoxy-γ-rhodomycinon 38

1) Isolierung und Reinigung
2) Struktur des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons

Seite

VI. 7.10-Dihydro- und 9.10-Dihydro-tetracenchinone-(5.12) 41

1) Darstellung aus γ-Rhodomycinon
2) Konstitution der γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte
3) Hydrierung zum 7.8.9.10-Tetrahydro-tetracenchinon-(5.12)

VII. α_2-Rhodomycinon und seine Derivate 46

1) Isolierung und Reinigung von α_2-Rhodomycinon
2) Konstitution des α_2-Rhodomycinons
3) Konfiguration und Konformation des α_2-Rhodomycinons
4) Vergleich von α_2-Rhodomycinon und δ-Rhodomycinon
5) α_2-Rhodomycinon-Chloroform-Gel
6) Hydrierung von α_2-Rhodomycinon; α-Citromycinon und γ-Citromycinon

VIII. ß-Iso-rhodomycinon und seine Derivate 59

1) Trennung von Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemischen
2) Konstitution des ß-Iso-rhodomycinons
3) Konfiguration und Konformation des ß-Iso-rhodomycinons; α-Iso-rhodomycinon aus ß-Iso-rhodomycinon
4) Hydrierung von ß-Iso-rhodomycinon; γ-Iso-rhodomycinon und "156/2"

IX. Massenspektren der Anthracyclinone 69

Zusammenfassung der Ergebnisse 79

B. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Seite

I. Allgemeines 83

1) Verwendete Meßgeräte
2) Chromatographische Methoden
   Papierchromatographie
   Dünnschichtchromatographie
   Säulenchromatographie

II. Isolierung der Anthracyclinone 85

1) Herkunft und Ausbeute (Übersicht)
2) Isolierung von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon, γ-Citromycinon, β_1-Rhodomycinon, α_3-Rhodomycinon, α-Citromycinon, α_1-Rhodomycinon, β_1-Citromycinon, α-Rhodomycinon
3) Isolierung von γ-Iso-rhodomycinon, ß-Iso-rhodomycinon, α_2-Rhodomycinon

III. Versuche zur Konstitution des α-Rhodomycinons 93

1) Überführung von α-Rhodomycinon in Bisanhydro-ß-rhodomycinon
2) Überführung von α-Rhodomycinon in 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)
3) Überführung von ß-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon
4) Überführung von α-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon
5) ß-Rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von ß-Rhodomycinon in α-Rhodomycinon
6) α-Rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von α-Rhodomycinon in ß-Rhodomycinon
7) Chromatographische Vergleiche von α-Rhodomycinon-trifluoracetat und ß-Rhodomycinon-trifluoracetat

IV. Zur Konfiguration des γ-Rhodomycinons 97

1) γ-Rhodomycinon-trifluoracetat
2) 10-epi-γ-Rhodomycinon aus γ-Rhodomycinon
3) Vergleichende Perjodsäure-Oxydation von γ-Rhodomycinon und 10-epi-γ-Rhodomycinon

Seite

V. Zur Konstitution des α_1-Rhodomycinons 99

1) Überführung von α_1-Rhodomycinon in β_1-Rhodomycinon
2) β_1-Rhodomycinon-HBr-Produkte I und II

VI. Zur Konstitution des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons 100

1) Überführung von γ-Rhodomycinon in 10-Desoxy-γ-rhodomycinon
2) 10-Desoxy-γ-rhodomycinon-triacetat

VII. Überführung von γ-Rhodomycinon und 10-Desoxy-γ-rhodomycinon in 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) und 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) 101

VIII. Überführung von γ-Rhodomycinon in 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12) 103

IX. Zur Konstitution des α_2-Rhodomycinons 104

1) α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt
2) α_2-Rhodomycinon-Chloroform-Gel
3) Überführung von α_2-Rhodomycinon in α-Citromycinon und γ-Citromycinon

X. Zur Konstitution des β-Iso-rhodomycinons 106

1) Bisanhydro-β-iso-rhodomycinon
2) Überführung von β-Iso-rhodomycinon in 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)
3) Überführung von β-Iso-rhodomycinon in γ-Iso-rhodomycinon, γ-Rhodomycinon, β-Rhodomycinon und das Anthracyclinon "156/2"
4) β-Iso-rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von β-Iso-rhodomycinon in α-Iso-rhodomycinon

Literaturverzeichnis 111

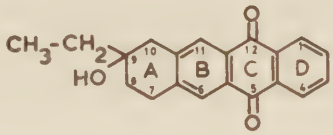
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544303_0031

Einleitung

1) Anthracyclinone und Anthracycline

Die in den letzten Jahren aus verschiedenen Streptomyces-Arten isolierten Rhodomycinone, Iso-rhodomycinone und Pyrromycinone sind gelbrote und rote, optisch aktive Farbstoffe. Sie bilden als Derivate des 9-Hydroxy-9-äthyl-7.8.9.10-tetrahydrotetracenchinon-(5.12) (1) *) eine Gruppe neuer, nahe verwandter Naturstoffe.



1

Da sie dem chromophoren Teil ihres Moleküls nach Anthrachinonfarbstoffe sind und ihr Kohlenstoffgerüst wie bei den Tetracyclinen aus linear anellierten Sechsringen besteht, werden sie entsprechend einem Vorschlag von H.Brockmann und H.Brockmann jr.[1] mit dem Sammelnamen Anthracyclinone bezeichnet. Die in Wasser unlöslichen Anthracyclinone liegen im Kulturmedium und Mycel der Streptomyces-Arten vollständig oder größtenteils als wasserlösliche, basische Glykoside vor, für die die Bezeichnung Anthracycline[1] eingeführt wurde. Diese enthalten stets mindestens einen Aminozucker (Rhodosamin) und teilweise noch weitere, sehr hydrolyseempfindliche, neutrale Zuckerreste. Einige Anthracycline sind antibiotisch hochwirksam und zwei hemmen das Wachstum von Krebszellen. Einer klinischen Anwendung steht ihre hohe Giftigkeit entgegen.

Die Rhodomycinone und Iso-rhodomycinone sowie ihre Glykoside, die Rhodomycine und Iso-rhodomycin A, ferner ζ-Pyrromycinon und η-Pyrromycinon haben Brockmann und Mitarb. aufgefunden und eingehend bearbeitet. ε-Pyrromycinon und seine Glykoside sind

---

*) Der Bezifferung in 1 liegt die des Tetracenchinons-(5.12) zugrunde. Obwohl den Nomenklaturvorschriften gemäß Äthyl und tertiäres Hydroxyl an C-8 gesetzt werden müßten, habe ich die in allen früheren Arbeiten über Anthracyclinone gewählte Schreibweise und Bezifferung (wie in 1) beibehalten.

unabhängig voneinander von Prelog, Keller-Schierlein und Mitarb. (Cinerubin A und B) sowie von Brockmann und Mitarb. (Pyrromycin) untersucht worden. ε-Pyrromycinon als Aglykon (Rutilantinon) der Rutilantine fanden Ollis, Sutherland und Mitarb., die auch die gelben Anthracyclinone Aklavinon und 7-Desoxy-aklavinon entdeckten.

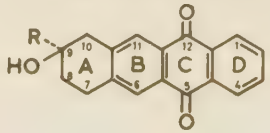
Eine Zusammenfassung der Arbeiten über Konstitutionsermittlung und chemisches Verhalten der Anthracyclinone wurde 1963 von H.Brockmann[2] in den "Fortschritten der Chemie organischer Naturstoffe" veröffentlicht.

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Isolierung und Strukturermittlung weiterer Anthracyclinone, die von den schon früher benutzten Str.purpurascens-Stämmen in geringerer Menge produziert werden.

2) Struktur und Nomenklatur der Anthracyclinone

a) Allgemeines

Die zu den bisher bekannten Anthracyclinonen in enger Beziehung stehenden neuen Farbstoffe werden, um ständige Wiederholungen zu vermeiden, in der folgenden Übersicht bereits mit behandelt. Da bei einigen der neuen Anthracyclinone Methyl oder Propyl statt Äthyl an C-9 steht, muß die Stammverbindung allgemeiner formuliert werden (2). Die absolute (R)-Konfiguration an C-9 ist willkürlich angenommen, jedoch ist die Übereinstimmung aller Anthracyclinone in der Konfiguration an C-9 aufgrund des Zirkulardichroismus[3] und aus biogenetischen Gründen sehr wahrscheinlich. In 2 können Hydroxyle an C-1, C-4, C-6, C-7, C-10



R=CH_3,C_2H_5 oder C_3H_7

2

und C-11 stehen. C-10 kann statt einer Hydroxygruppe eine Methoxycarbonylgruppe tragen.

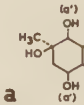
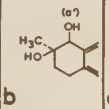
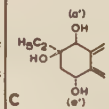
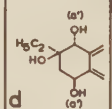
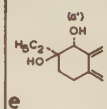
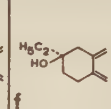
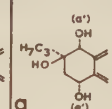
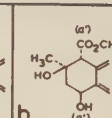
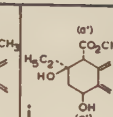
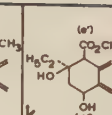
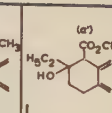
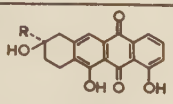
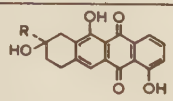
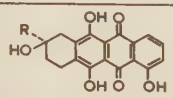
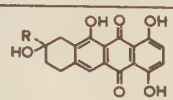
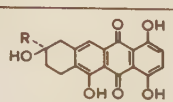
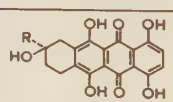
	a 	b 	c 	d 	e 	f 	g 	h 	i 	k 	l 
I 					β_1-Citro-mycinon				Aklavinon		7-Desoxy-aklavinon
II 				α-Citro-mycinon	γ-Citro-mycinon						
III 	α_1-Rhodo-mycinon	β_1-Rhodo-mycinon	α-Rhodo-mycinon	β-Rhodo-mycinon	γ-Rhodo-mycinon	10-Desoxy-γ-rhodo-mycinon	α_3-Rhodo-mycinon	δ-Rhodo-mycinon-ist 299	ε-Rhodo-mycinon	θ-Rhodo-mycinon	ζ-Rhodo-mycinon
IV 				α_2-Rhodo-mycinon					δ-Rhodo-mycinon		
V 									ε-Pyrro-mycinon		ζ-Pyrro-mycinon
VI 			α-Iso-rhodo-mycinon	β-Iso-rhodo-mycinon	γ-Iso-rhodo-mycinon				ε-Iso-rhodo-mycinon		ζ-Iso-rhodo-mycinon

Tabelle 1: System der Anthracyclinone

In Tabelle 1 sind die 11 Strukturen von Ring A*), für die zumindest ein Beispiel gefunden wurde, von links nach rechts (a-l) und die 6 Möglichkeiten zur Anordnung der phenolischen Hydroxyle von oben nach unten (I - VI) aufgeführt. Durch Kombination dieser Teilstrukturen erhält man 66 Anthracyclinon-Formeln, von denen 25 die Struktur eines Streptomyceten-Farbstoffes wiedergeben. Der Name eines Anthracyclinons setzt sich zusammen aus einem kleinen griechischen Buchstaben und dem "Gruppennamen" (z.B. Rhodomycinon). Die Entstehung der Bezeichnungsweise und ihre Anwendung auf neue Substanzen dieser Klasse wird in den folgenden Abschnitten erläutert.

b) Ring A, R_F-Wert und griechischer Buchstabe

Seit P.Patt[4] erstmals die Auftrennung von Rhodomycinon-gemischen im Ring-Papierchromatogramm im System Benzol/Formamid (1:1) gelang, bezeichnet man die Zonen in der Reihenfolge ihrer R_F-Werte alphabetisch mit kleinen griechischen Buchstaben, die gleichzeitig zur Kennzeichnung der in den einzelnen Zonen enthaltenen Rhodomycinone dienen. Die R_F-Werte der Iso-rhodomycinone und Pyrromycinone laufen denen der Rhodomycinone parallel. Rhodomycinone, Iso-rhodomycinone und Pyrromycinone, die im System Tetralin/Dekalin/Eisessig/Wasser (5:5:10:1)**) den gleichen R_F-Wert haben und daher mit dem gleichen griechischen Buchstaben bezeichnet werden, stimmen jeweils im Ring A überein.

Vor Beginn dieser Arbeit waren folgende Anthracyclinone (Formelnummer wie in Tabelle 1) bekannt:

ß-Rhodomycinon(IIId)		Aklavinon(Ii)
γ-Rhodomycinon(IIIe)		7-Desoxy-aklavinon(
ε-Rhodomycinon(IIIi)	ε-Iso-rhodomycinon(VIi)	ε-Pyrromycinon(Vi)
ζ-Rhodomycinon(IIIl)	ζ-Iso-rhodomycinon(VIl)	ζ-Pyrromycinon(Vl)
δ-Rhodomycinon(IVi)		η-Pyrromycinon

*) Mit den 11 Ring A-Formeln a-l sind - auch bei Beschränkung auf die 9(R)-Reihe - die Möglichkeiten der Stereoisomerie längst nicht erschöpft. Auch die durch Vertauschen der Alkylreste gebildeten homologen Reihen sind unvollständig.

**) Dieses bei späteren Arbeiten ausschließlich verwandte System ermöglicht bei kürzerer Laufzeit eine schärfere Trennung, verändert jedoch nicht die Reihenfolge der R_F-Werte, ausgenommen bei δ-Rhodomycinon 5).

Das entsprechend seinem R_F-Wert im Papierchromatogramm als $ß_1$-Citromycinon (Ie) bezeichnete, gelbe Anthracyclinon wurde bereits von Th.Waehneldt[6], der es "Citromycinon" nannte, rein isoliert und als Derivat des 1.8-Dihydroxy-anthrachinons erkannt. ß-Iso-rhodomycinon (VId) wurde von W.Rode[7] erstmals rein isoliert und in seiner Struktur teilweise aufgeklärt.

Die Namen der 4 Anthracyclinone α-Rhodomycinon (IIIc), α-Iso-rhodomycinon (VIc), γ-Iso-rhodomycinon (VIe) und $ß_1$-Rhodomycinon (IIIb) dienten schon früher[6,8] zur Bezeichnung von Chromatogrammzonen, deren Inhaltsstoffe jedoch nicht isoliert wurden. Da die R_F-Werte der in dieser Arbeit neu gefundenen Rhodomycinone im Bereich zwischen α- und γ-Rhodomycinon liegen, stand zu ihrer Kennzeichnung kein griechischer Buchstabe mehr zur Verfügung. Um dennoch die Lage im Papierchromatogramm durch den Namen auszudrücken, habe ich dem Buchstaben des Rhodomycinons mit dem nächst kleineren R_F-Wert den Index 1, 2 oder 3 angefügt. Stimmten die R_F-Werte im Papierchromatogramm überein, dann mußte das Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) über die Reihenfolge entscheiden.

c) Anthrachinon-Ringsystem, Farbe und Gruppenname

Alle Anthracyclinone, die in Tabelle 1 in einer Zeile nebeneinander stehen, werden mit dem gleichen Gruppennamen bezeichnet (Ausnahme: $ß_1$-Citromycinon). Sie enthalten den gleichen Chromophor und stimmen daher in Farbe und Elektronenspektrum (Cyclohexan oder Chloroform) im wesentlichen überein. Anders gesagt: innerhalb einer Gruppe wird nur der Ring A verändert.

Die Pyrromycinone (Gruppe V) haben einen eigenen Gruppennamen erhalten, obwohl sie sich wie die Rhodomycinone (Gruppe III) vom 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon ableiten. Als H.Brockmann jr.[5] den ersten Vertreter der Gruppe IV, δ-Rhodomycinon (IVi) fand, stand er vor der Frage, ob er IVi den Rhodomycinonen, den Pyrromycinonen oder einer neuen Anthracyclinon-Gruppe zuordnen sollte. Er entschied sich aus vorwiegend biogenetischen Gründen für "Rhodomycinon"*). Analog verhält es sich bei dem neuen $α_2$-Rhodomycinon(IVd).

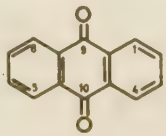
*) Er hätte sonst ein Wort finden müssen, das ebenso wie "Rhodo" und "Pyrro" auf die rote Farbe hinwies, noch nicht andernorts benutzt wurde und unmißverständlich war.

Für die Anthracyclinone der Gruppe II wird der Name "Citromycinone" eingeführt. β_1-Citromycinon (Ie) muß jedoch als Derivat des 1.8-Dihydroxy-anthrachinons mit den Aklavinonen in eine Gruppe gestellt werden.
Durch Verteilung von 2, 3 oder 4 α-Hydroxygruppen am Anthrachinon Kern können theoretisch 11 verschiedene Anthracyclinon-Gruppen gebildet werden. Davon wurden bisher 6 gefunden. Tabelle 2 zeigt sie im Zusammenhang mit den Hydroxy-anthrachinon-Chromophoren.

2 α-Hydroxyle = 6 Gruppen
Chromophor: 1.4-Dihydroxy-anthrachinon (Chinizarin), gelbrot
OH an C-1, C-4
OH an C-6, C-11
Chromophor: 1.5-Dihydroxy-anthrachinon (Anthrarufin), gelb
OH an C-1, C-6
OH an C-4, C-11 = Citromycinone (II)
Chromophor: 1.8-Dihydroxy-anthrachinon (Chrysazin), gelb
OH an C-1, C-11
OH an C-4, C-6 = Aklavinone(I), β_1-Citromycinon
3 α-Hydroxyle = 4 Gruppen
Chromophor: 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon, gelbrot
OH an C-1, C-4, C-6 = Pyrromycinone (V)
OH an C-1, C-4, C-11 = Rhodomycinone (IV) 6.7-verknüpft
OH an C-1, C-6, C-11
OH an C-4, C-6, C-11 = Rhodomycinone (III) 2.3-verknüpft
4 α-Hydroxyle = 1 Gruppe
Chromophor: 1.4.5.8-Tetrahydroxy-anthrachinon, karmesinrot
OH an C-1, C-4, C-6, C-11 = Iso-rhodomycinone (VI)

Tabelle 2: Anthrachinon-Ringsystem, Farbe und Gruppenname. Bezifferung der C-Atome wie in Formel 2.

Bezifferung bei Anthrachinon:



I. α-Rhodomycinon

1) Isolierung und Reinigung

Mit "α" wurde stets die im Papierchromatogramm am langsamsten wandernde Zone eines Anthracyclinon-Gemisches bezeichnet. So berichtete W.Lenk[9] von einer α-Zone unter den "Begleitfarbstoffen" seiner Pyrromycinone. P.Boldt[8] beschrieb α-Iso-rhodomycinon als Chromatogrammzone und isolierte ein "α-Rhodomycinon", das sich jetzt als noch stark verunreinigtes α_2-Rhodomycinon erwies. Mit α-Rhodomycinon habe ich endgültig das von den Schweizer Str.purpurascens-Stämmen ETH 7451 und ETH 9386 als Glykosid produzierte Anthracyclinon mit dem kleinsten R_F-Wert bezeichnet. Diese Stämme liefern, wie Th.Waehneldt[6] feststellte, ein überwiegend aus γ-Rhodomycinen bestehendes Anthracyclin-Gemisch, das frei von Iso-rhodomycinon- und Pyrromycinon- Glykosiden ist.

Die Totalhydrolyse der Glykoside aus insgesamt 3000 P-Kolben ergab 5.6 g Aglykon-Gemisch, das im Papierchromatogramm die Zonen von α-, ß-, $ß_1$- und γ-Rhodomycinon zeigte. Da das gesuchte α-Rhodomycinon nur 5.8% des Gemisches ausmachte, mußte die chromatographische Trennung an Oxalsäure-Kieselgel nach Entfernung des γ-Rhodomycinons mehrmals wiederholt werden. Dabei kamen auch die in geringer Menge gebildeten Farbstoffe zum Vorschein, und ich konnte außer dem bereits von Th.Waehneldt[6] beschriebenen $ß_1$-Citromycinon nach und nach 6 weitere Anthracyclinone isolieren: α- und γ-Citromycinon, α_1-, α_3-, $ß_1$- und 10-Desoxy-γ-rhodomycinon *).

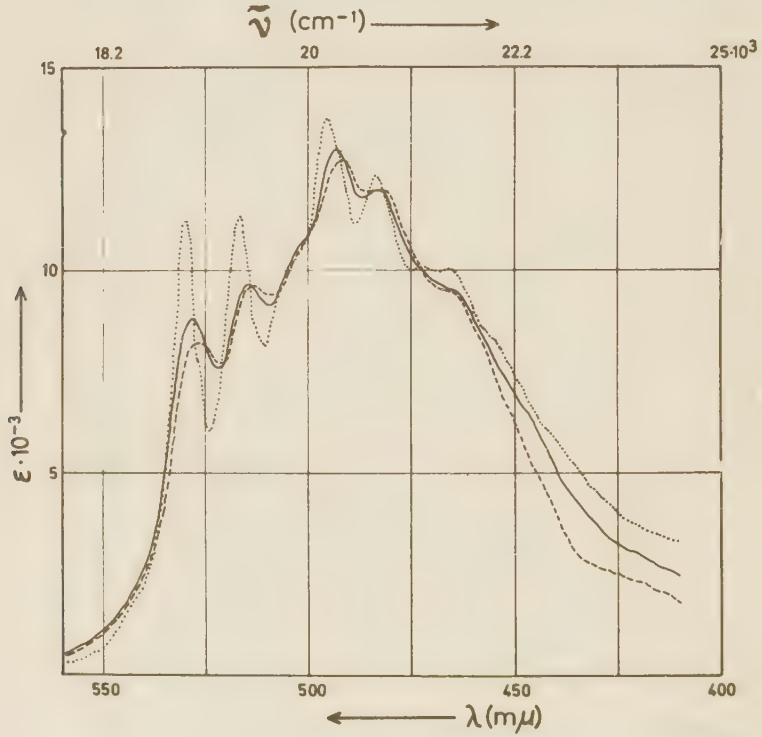
Chromatographisch reines α-Rhodomycinon wurde aus Pyridin mit Petroläther gefällt, der amorphe Niederschlag mit Petroläther gewaschen und zentrifugiert. Das nach dem Trocknen erhaltene, rote Pulver (250 mg) war bereits analysenrein und kristallisierte bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels (Chloroform) in roten Prismen, die bei 217-220° unter Zersetzung schmolzen.

---

*) Ausbeuten siehe Übersicht im Versuchsteil, S.85

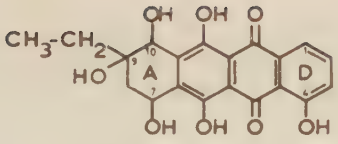
2) Konstitution des α-Rhodomycinons

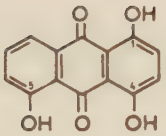
Die große Ähnlichkeit der in Cyclohexan gemessenen Elektronenspektren (Abbild. 1) von α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon (3a) beweist, daß auch α-Rhodomycinon ein Derivat des 1.4.5-Trihydroxyanthrachinons (4) ist. Die blauviolette Piperidinlösung hat Maxima bei 601 und 560 mμ (ß-Rhodomycinon: 612 und 570 mμ).



Abbild. 1. Elektronenspektren in Cyclohexan (10% Chloroform)

——— α-Rhodomycinon (λ_{max} 528, 515, 493, 482 mμ)
----- ß-Rhodomycinon (λ_{max} 527, 514, 492, 481 mμ)
..... 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon (λ_{max} 529, 516, 495, 483, 472, 466 mμ)





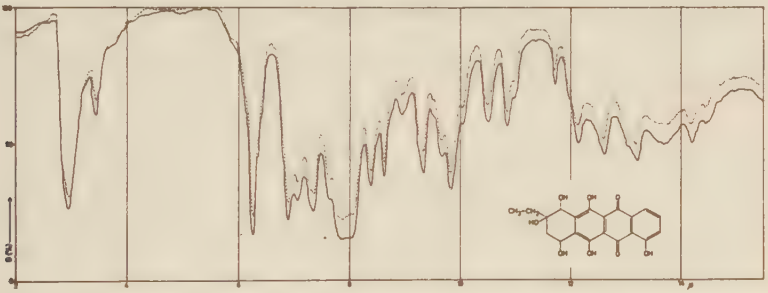
3a

3b: OH statt H an C-1
H statt OH an C-4

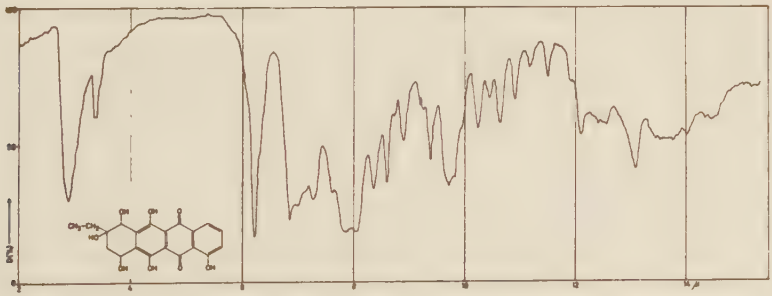
3c: H statt OH an C-7

4

Wie 3a und im Gegensatz zu ε-Rhodomycinon (Tab. 1, IIIi)[10] bzw. ζ-Rhodomycinon (Tab. 1, IIIl)[10] enthält α-Rhodomycinon laut IR-Spektrum (Abbild. 2 und 3) keine Methoxycarbonylgruppe.



Abbild. 2. IR-Spektrum von α-Rhodomycinon in KBr:
——— aus natürlichem Gemisch, ------ aus ß-Rhodomycinon.

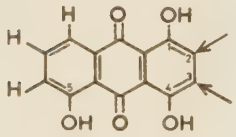


Abbild. 3. IR-Spektrum von ß-Rhodomycinon in KBr.

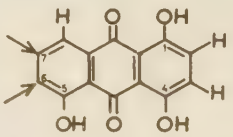
Seine Analysenwerte sowie das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. von 386 passen auf $C_{20}H_{18}O_8$ (386.4), d.h. α-Rhodomycinon ist mit ß-Rhodomycinon (3a) isomer. Die Massenspektren beider Anthracyclinone (Abbild. 43 und 44) zeigen die gleichen charakteristischen Spitzen mit ähnlichen relativen Intensitäten, was darauf schließen ließ, daß Ring A bei α-Rhodomycinon die gleiche Konstitution wie in 3a hat. Danach konnte sich α-Rhodomycinon von 3a unterscheiden:

1. in der Konfiguration an einem oder mehreren Asymmetriezentren (C-7, C-9, C-10) des Ringes A,
2. in der Verknüpfung von Ring A mit dem Chromophor 4 (2.3-, 6.7- oder 7.8-Stellung),
3. in Konfiguration und Verknüpfung.

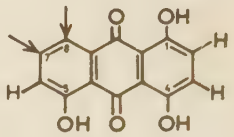
Zwischen diesen Möglichkeiten ließ sich anhand des Massenspektrums nicht entscheiden.



2.3-Verknüpfung



6.7-Verknüpfung



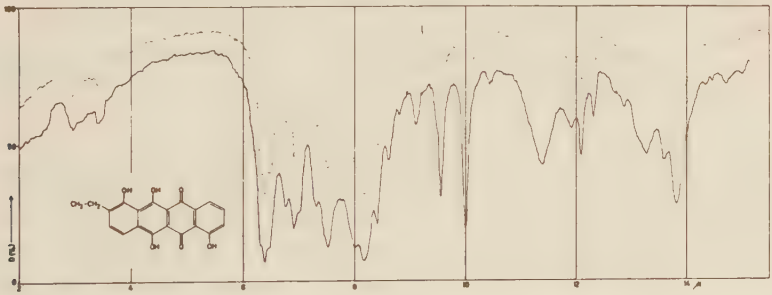
7.8-Verknüpfung

Weitere Informationen zur Konstitution des α-Rhodomycinons lieferte sein bei 60 MHz in Pyridin-d_5 gemessenes NMR-Spektrum (Tab. 5). Es zeigt wie bei ß-Rhodomycinon (3a) und γ-Rhodomycinon (3c) im Gebiet von δ = 7 - 8 die typische Absorption (11 Signale, Int. 3) von drei benachbarten, aromatischen Protonen. Damit ist die 2.3-Verknüpfung von Ring A mit 4 bewiesen, denn sowohl 6.7- als auch 7.8-substituierte Derivate von 4 hätten nur 2 Singuletts (Int. 1 und 2) hervorgerufen. Die Absorption im aliphatischen Bereich ist der von ß-Rhodomycinon (3a) sehr ähnlich. Das Singulett bei δ = 5.46 (1) zeigt die Anwesenheit eines Protons an einem C-Atom, das 1. dem Anthrachinon-Ringsystem und 2. einem C-Atom ohne Proton benachbart ist, ein Beweis für die Stellung der OH-Gruppe

an C-10 und die Verknüpfung von C-9 mit der Äthylgruppe und einem (tertiären) Hydroxyl. Die Signale der Äthylgruppe sind: ein Triplett bei $\delta = 1.33$ (3) und ein Multiplett bei $\delta = 2.26$ (2). Das Triplett bei $\delta = 5.80$ (1) muß einem Proton zugeordnet werden, das einerseits dem aromatischen Ringsystem und andererseits einer Methylengruppe, Dublett bei $\delta = 2.83$ (2), benachbart ist. Damit ist bewiesen, daß die dritte Hydroxygruppe des Ringes A an C-7 steht, d.h. α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon (3a) besitzen an Ring A die gleiche Konstitution.

Es blieb nun noch zu prüfen, ob das phenolische Hydroxyl des Ringes D an C-4 oder C-1 steht, d.h. ob α-Rhodomycinon die Konstitution 3a oder 3b hat. Diese Entscheidung war nur auf chemischem Wege möglich.

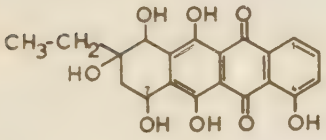
α-Rhodomycinon verhält sich gegen Salzsäure und Bromwasserstoffsäure wie 3a. Erhitzen mit Salzsäure/Eisessig lieferte Bisanhydro-ß-rhodomycinon (5a)[11] (Abbild. 4), das nach E.Wimmer[12] eindeutig von 5b zu unterscheiden ist.



Abbild. 4. IR-Spektren von Bisanhydro-ß-rhodomycinon in KBr:
——— aus α-Rhodomycinon, ------ aus ß-Rhodomycinon.

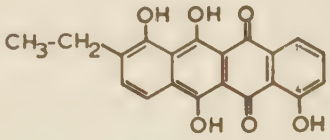
Kurzes Aufkochen von α-Rhodomycinon mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig ergab neben wenig 5a 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a) als Hauptprodukt. 6a, das zuerst von P.Boldt[8] aus ß-Rhodomycinon ("ß-Rhodomycinon-HJ-Produkt"), später von H.Brockmann jr.[10] aus ε-Rhodomycinon ("Descarbomethoxy-bisanhydro-ε-rhodomycinon") und von J.Niemeyer[11] aus γ-Rhodomycinon ("γ-Rho-

domycinon-HBr-Produkt" = "Bisanhydro-γ-rhodomycinon") dargestellt wurde, unterscheidet sich im IR-Spektrum vom Isomeren 1.6.11-Trihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6b)*). Seit R. Zunker[13] 6a und 6b synthetisch herstellte, ist diese eindeutige Zuordnung erstmals möglich geworden. Durch die Überführung in 5a und 6a ist endgültig bewiesen, daß α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon Stereoisomere der Konstitution 3a sind.



3a

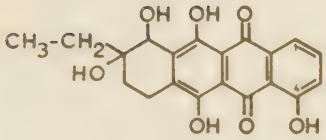
3b OH statt H an C-1
H statt OH an C-4



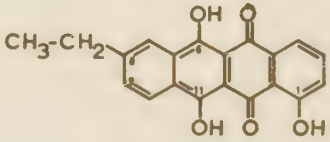
5a

5b: OH statt H an C-1
H statt OH an C-4

H_2/kat.



3c



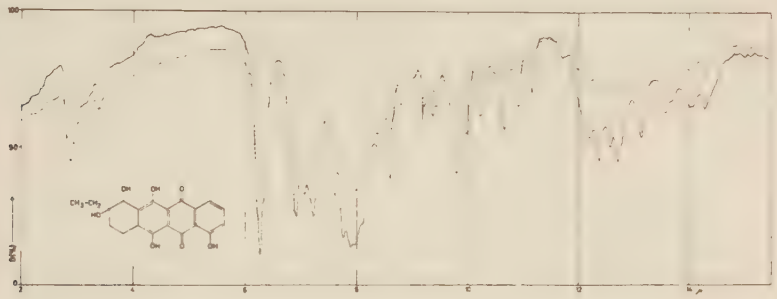
6a

6b: CH_3-CH_2 statt H an C-9
H statt CH_3-CH_2 an C-8

*) Die Bezifferung von 6a und 6b entspricht der Nomenklaturvorschrift für Tetracenchinone-(5.12) und weicht von der Zählweise bei den Anthracyclinon-Formeln ab. Die Formeln 6a und 6b sind spiegelbildlich zur üblichen Schreibweise gezeichnet, um die Beziehung zu den Rhodomycinonen deutlich zu machen. Vgl. S. 1

3) Überführung von α-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon (3c)

Wie weit sich α- und ß-Rhodomycinon in ihrer Konfiguration unterscheiden, hat die katalytische Hydrierung gezeigt. α-Rhodomycinon läßt sich wie ß-Rhodomycinon[11] mit Palladium in Triäthanolamin/Äthanol (1:1) unter Hydrogenolyse des Hydroxyls an C-7 in γ-Rhodomycinon (3c) überführen (Abbild. 5). α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon unterscheiden sich demnach nur durch die Konfiguration an C-7.



Abbild. 5. IR-Spektren von γ-Rhodomycinon in KBr:
——— aus natürlichem Gemisch, ------ aus α-Rhodomycinon.

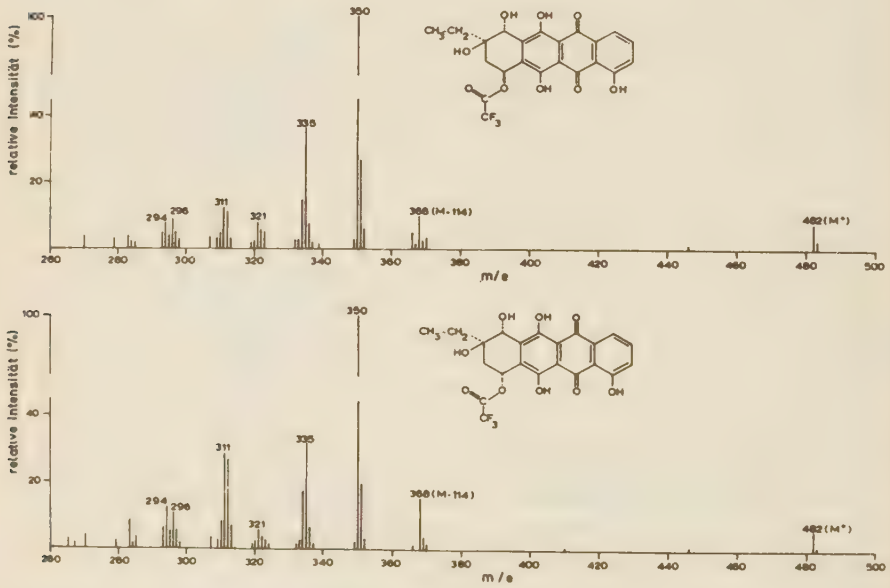
4) α-Rhodomycinon aus ß-Rhodomycinon

Einen eindeutigen Beweis dafür, daß α- und ß-Rhodomycinon an C-7 epimer sind, lieferte die Beobachtung, daß sich beide leicht ineinander umwandeln lassen.

Für die ersten NMR-Spektren von ß-Rhodomycinon und γ-Rhodomycinon [11] wurde Trifluoressigsäure als Lösungsmittel verwendet. Dabei stellte sich bald heraus, daß die aus solchen Lösungen nach beendeter Messung zurückgewonnenen Anthracyclinone im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) mehrere neue Zonen zeigten. Eine systematische Untersuchung ergab: α-Rhodomycinon (3a), ß-Rhodomycinon (3a) und ε-Rhodomycinon (Tab. 1, IIIi), d.h. Anthracyclinone mit einer OH-Gruppe an C-7, sind nach 24 Stdn. unter Bildung eines Hauptproduktes (und einiger Nebenprodukte) mit größerem R_F-Wert fast vollständig umgesetzt. γ-Rhodomycinon (3c), OH an C-10, wird in der gleichen Zeit zu

höchstens 50% umgesetzt (s. Seite 23). ζ-Pyrromycinon (Tab. 1, V1), OH weder an C-7 noch an C-10, ist nach 24 Stdn. unverändert.

Der Versuch wurde mit 62 mg ß-Rhodomycinon wiederholt und das Reaktionsgemisch an Oxalsäure-Kieselgel getrennt. Nach dem Hauptprodukt konnte dabei unverändertes (oder durch Rück-Reaktion gebildetes) ß-Rhodomycinon und wenig α-Rhodomycinon eluiert werden. Fluorbestimmung und Massenspektrum des kristallisierten Hauptproduktes (Abbild. 6) zeigten, daß es sich um ein Monotrifluoracetat

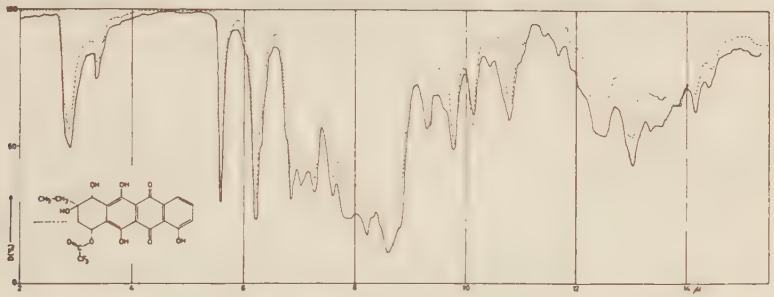


Abbild. 6. Massenspektren der Monotrifluoracetate von α-Rhodomycinon (oben) und ß-Rhodomycinon (unten).

handelte, dessen CF_3COO-Gruppe angesichts der trägen Reaktion von γ-Rhodomycinon nur an C-7 stehen konnte. Reines ß-Rhodomycinon-trifluoracetat wurde durch Chromatographie an $NaHCO_3$-Kieselgel oder durch Schütteln mit wäßrigem $NaHCO_3$ zu α-Rhodomycinon (Abbild. 2) und ß-Rhodomycinon verseift. In entsprechender Weise konnte das α-Rhodomycinon-trifluoracetat gewonnen und zu α-Rhodomycinon und

ß-Rhodomycinon verseift werden.

Zum Verständnis dieser Reaktion war es interessant nachzuprüfen, ob die Trifluoracetate von α- und ß-Rhodomycinon identisch sind. Die IR-Spektren (Abbild. 7) und Massenspektren (Abbild. 6) zeigen keine Unterschiede. Im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G) verhielten sich beise Trifluoracetate einheitlich und wanderten gleich schnell, jedoch sah die Zone des aus α-Rhodomycinon erhaltenen Trifluoracetates etwas verwaschen aus.
Zum Vergleich des Verhaltens bei der Kristallisation löste man gereinigte Proben beider Trifluoracetate in wenig Chloroform und ließ das Lösungsmittel verdunsten. ß-Rhodomycinon-trifluoracetat



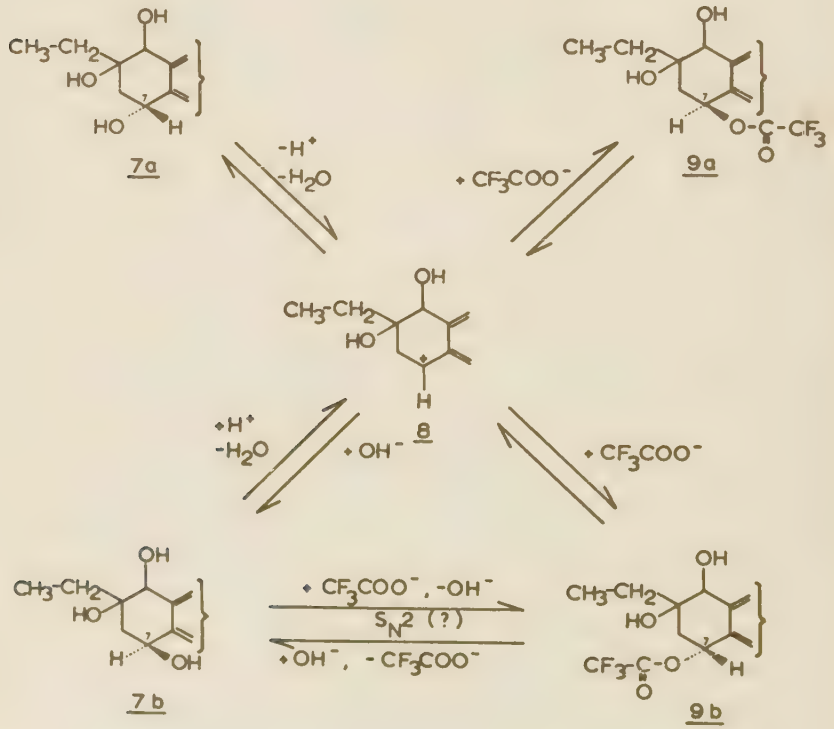
Abbild. 7. IR-Spektren von α-Rhodomycinon-trifluoracetat (———) und ß-Rhodomycinon-trifluoracetat (-----) in KBr.

war völlig durchkristallisiert und zeigte unter dem Mikroskop an den Wänden und am Boden des Gefäßes jeweils charakteristische Kristallformen. Dagegen war das α-Trifluoracetat nur zum Teil kristallin. Das Papierchromatogramm zeigte die Unterschiede deutlicher: das α-Rhodomycinon-trifluoracetat bildete drei Zonen (Z 1, Z 2, Z 3), deren langsamste (Z 3) mit der einzigen Zone von ß-Rhodomycinon-trifluoracetat identisch war. Schnitt man die Zonen aus, eluierte sie mit Methanol und extrahierte nach Zugabe von Essigsäure mit Chloroform, so erhielt man bei der Kontrolle im Dünnschicht- und Papierchromatogramm aus

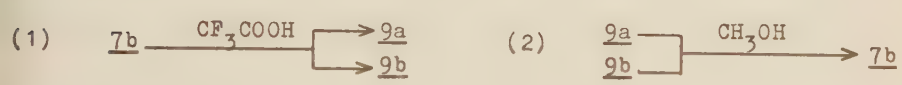
Z 1 α-Rhodomycinon
Z 2 α-Rhodomycinon (+ Spur ß-Rhodomycinon) *)
Z 3 ß-Rhodomycinon (+ Spur α-Rhodomycinon) *)

*) Z 2 und Z 3 lagen sehr dicht beieinander.

Die in Gegenwart von $NaHCO_3$ (und teilweise in Trifluoressigsäure als Rück-Reaktion bei der Veresterung) unter Racemisierung an C-7 ablaufende Verseifung der Trifluoracetate ist als S_N1-Reaktion zu verstehen: Ablösung der CF_3COO-Gruppe von 9a bzw. 9b als Anion führt zu dem relativ stabilen, ebenen "Benzyl"-Kation 8, aus dem durch Anlagerung eines Hydroxyl-Anions von unten 7a (α-Rhodomycinon) und von oben 7b (ß-Rhodomycinon) entstehen. Die Hydrolyse der Trifluoracetate Z 1, Z 2 und Z 3 verläuft in Methanol stereospezifisch und liefert entweder nur α-Rhodomycinon (7a) oder nur ß-Rhodomycinon (7b). Merkwürdig ist dabei, daß aus zwei chromatographisch verschiedenen Trifluoracetaten (Z 1 und Z 2) unter den gleichen Bedingungen, also wahrscheinlich nach dem gleichen Mechanismus, dasselbe Rhodomycinon (7a) entsteht.



Bei der Veresterung von ß-Rhodomycinon (7b) erhält man nur ein Trifluoracetat. Da dieses in Deuterochloroform nicht genügend löslich und in Pyridin-d_5 nicht beständig ist, war es leider nicht möglich, sein NMR-Spektrum zu messen. Sonst hätte man aus der Aufspaltung des H_X-Signals (Proton an C-7) und der Größe von $J_{AX}+J_{BX}$ die Struktur des ß-Rhodomycinon-trifluoracetates (9a oder 9b) ableiten und damit eine Aussage über den Mechanismus der Reaktion (1) und (2) machen können:

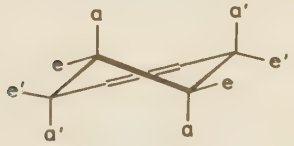


Hätte das NMR-Spektrum 9b bestätigt, so wären die Reaktionen (1) und (2) unter Inversion (Epimerisierung an C-7) verlaufen. Wäre 9a richtig, so läge bei (1) und (2) Retention vor.
Wenn für die Veresterung (1) der S_N1-Mechanismus zuträfe, d.h. zu Beginn der Reaktion Protonierung der OH-Gruppe, Verlust von H_2O und Bildung von 8, könnte jede Säure vergleichbarer Stärke ß-Rhodomycinon zum Teil in α-Rhodomycinon umwandeln. Da dies nicht beobachtet wurde, ist eher anzunehmen, daß das Trifluoracetat-Ion in einer Art S_N2-Reaktion 7b von der Rückseite her an C-7 angreift und unter Inversion zu 9b führt. Die Estergruppe stünde dann in der für große Substituenten günstigen, quasi-äquatorialen Position, die gleichzeitig den kleinen R_F-Wert des ß-Rhodomycinon-trifluoracetates erklären könnte (vgl. Seite 32 und Tab. 4).
Nach einem ähnlichen Mechanismus muß folglich auch die Verseifung in Methanol (2) ablaufen, während in einem stärker polaren Medium ($NaHCO_3$) der S_N1-Charakter (Beteiligung von 8, Racemisierung) überwiegt.

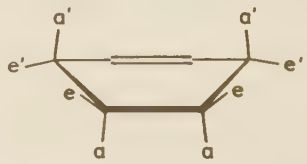
11. Konfiguration und Konformation der Anthracyclinone

1) Allgemeines

Der Ring A der Anthracyclinone ist mit Cyclohexen zu vergleichen. Wegen der Verknüpfung mit den sp^2-hybridisierten C-Atomen des aromatischen Systems liegen vier der sechs C-Atome des Ringes A in einer Ebene und die Substituenten an C-7 und C-10 nehmen quasi-äquatoriale (e') und quasi-axiale (a') Positionen ein, während die Substituenten an C-8 und C-9 wie bei Cyclohexan äquatorial (e) und axial (a) orientiert sind.



10



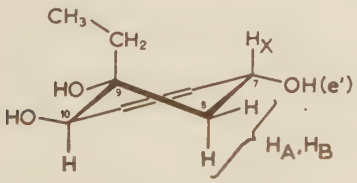
11

Beim unsubstituierten Cyclohexen ist die Halbsessel("half-chair")-Form (10) um 2.7 Kcal/Mol energieärmer[14] als die Wannen("boat")-Form (11). Bei substituierten und mit weiteren Ringen verknüpften Cyclohexenen wurde bisher stets die Halbsessel-Form gefunden, z.B. bei Shikimisäure[15], Cholesteryljodid (Ring B)[16], Tetrachlortetralin (Stellung der Cl-Atome: 1a', 2e, 3e 4a')[17] und Aureomycin (Ring B)[18]. Die Struktur der Shikimisäure wurde durch kernmagnetische Resonanz (NMR), die der übrigen Beispiele durch Röntgenanalyse bestimmt. Auch die im folgenden Abschnitt zusammengefaßten Ergebnisse zur Konformationsanalyse der Anthracyclinone lassen sich nur mit der Halbsessel-Form des Ringes A vereinbaren.

2) Zirkulardichroismus der Anthracyclinone

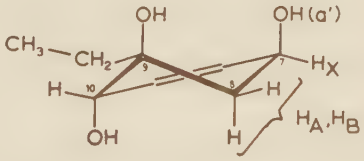
Durch Messung des Zirkulardichroismus (ZD) zeigten H.Brockmann jr. und M.Legrand[3], daß die damals bekannten Anthracyclinone der Reihen d und i (Tab. 1) an C-7 und C-10 und deren 7-Desoxy-

produkte (Reihe e und l) an C-10 die gleiche absolute Konfiguration haben. Untersuchungen der Perjodsäure-Spaltung[11] von ß-Rhodomycinon (3a) und γ-Rhodomycinon (3c) bewiesen die trans-Stellung der Hydroxyle an C-9 und C-10. Der Vergleich der ZD-Spektren von ß-Rhodomycinon und γ-Rhodomycinon[3] ergab außerdem, daß die Hydroxygruppen an C-7 und C-10 des ß-Rhodomycinons in Bezug auf den Chromophor sterisch gleich angeordnet sind, d.h., daß das eine Hydroxyl oberhalb, das andere unterhalb der Ringebene liegt. Danach blieb für die Stellung der Hydroxyle an C-7, C-9 und C-10 nur noch die Wahl zwischen 12 (7e', 9e, 10e') und 13 (7a', 9a, 10a'). H. Brockmann jr.[5] schrieb ß-Rhodomycinon die Stereoformel 13 zu, da nur hier die Äthylgruppe als größter Substituent eine äquatoriale Lage einnehmen kann. Ferner ist die diaxiale Anordnung der Hydroxygruppen bei cyclischen cis-1.3-Diolen besonders günstig, weil in dieser Form die Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen gegeben ist.



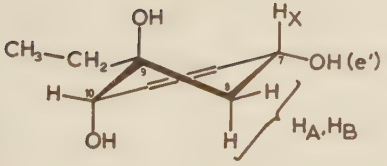
$J_{AX}+J_{BX}=J_{aa'}+J_{ea'}$

12



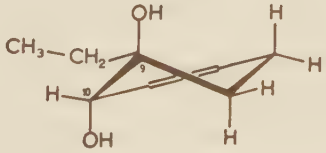
$J_{AX}+J_{BX}=J_{ae'}+J_{ee'}$

13



$J_{AX}+J_{BX}=J_{aa'}+J_{ea'}$

14

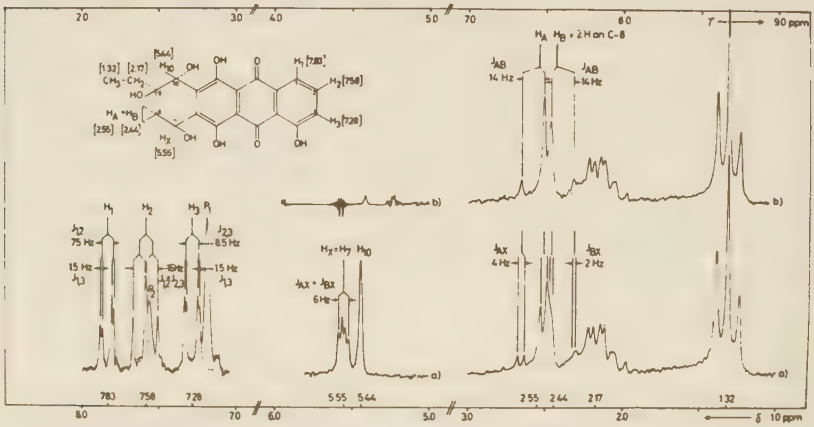


15

Konfiguration und Konformation von Ring A

3) Hochauflösende NMR-Spektren von ß- und α-Rhodomycinon *)

Daß ß-Rhodomycinon tatsächlich die Formel 13 zukommt, bewies jetzt das bei 100 MHz in Pyridin-d_5 gemessene NMR-Spektrum (Abbild. 8a). Die Signale der Protonen an C-7 (H_X) und C-8 (H_A und H_B) sind durch Spin-Spin-Kopplung zu einem typischen ABX-Spektrum aufgespalten. Aus dem X-Teil kann nur die Summe der Kopplungskonstanten



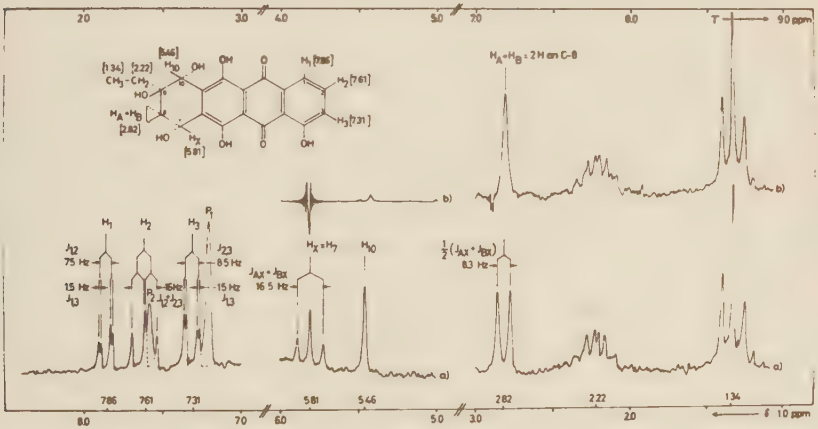
Abbild. 8. a) 100 MHz-NMR-Spektrum von ß-Rhodomycinon in Pyridin-d_5
b) Spin-Entkopplung von H_X

$J_{AX}+J_{BX}$ = 6.0 Hz entnommen werden. Nun sind aus Messungen an Cyclohexanderivaten die Kopplungskonstanten derartiger ABX-Systeme bekannt. So fand Anet[19] bei 4-tert.-Butylcyclohexanol J_{aa} = 11.2 Hz, J_{ea} = 4.2 Hz und J_{ee} = 2.7 Hz. Wenn solche Werte auch nur bedingt übertragbar sind, gilt doch allgemein, daß die axial/axial-Kopplungskonstante 2- bis 3-mal so groß wie die axial/äquatorial- und die äquatorial/äquatorial-Kopplungskonstante ist.

*)Messung und Deutung der 100 MHz-NMR-Spektren verdanke ich Herrn Dr. U.Scheidegger, Varian AG, Research Laboratory, Zürich.

Bei ß-Rhodomycinon kann $J_{AX}+J_{BX}$ nur die Summe der kleinen Kopplungskonstanten $J_{ae'}+J_{ee'}$ sein, d.h. H_X ist quasi-äquatorial, OH an C-7 quasi-axial und ß-Rhodomycinon hat einen Ring A wie 13 und die Strukturformel 16. Entsprechend erhält γ-Rhodomycinon die Formeln 15 und 18.
Durch Bestrahlen des X-Protons im Doppelresonanz-Experiment (Abbild. 8b) ließ sich das AB-Spektrum (J_{AB} = 14 Hz) der geminalen Protonen an C-8 nachweisen.

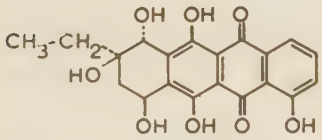
α-Rhodomycinon unterscheidet sich von ß-Rhodomycinon, wie die Hydrierung zu γ-Rhodomycinon gezeigt hat, nur in der Konfiguration an C-7 und hat demnach die Ring A-Formel 14. Sein 100 MHz-NMR-Spektrum in Pyridin-d_5 (Abbild. 9a) bestätigte 14 und brachte außerdem eine Überraschung: durch Kompensation verschiedener Abschirmungseffekte sind die Protonen an C-8, H_A und H_B, zufällig äquivalent geworden, so daß man anstelle eines ABX-Systems



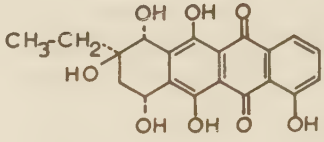
Abbild. 9. a) 100 MHz-NMR-Spektrum von α-Rhodomycinon in Pyridin-d_5
b) Spin-Entkopplung von H_X

ein A_2X-Spektrum beobachtet. Aus dem X-Teil ist $J_{AX}+J_{BX}$ = 16.5 Hz zu entnehmen, woraus klar hervorgeht, daß eine große Kopplungskonstante ($J_{aa'}$) beteiligt ist. Eine derart starke Kopplung kann

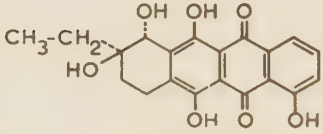
es nur geben, wenn H_X quasi-axial, OH an C-7 quasi-äquatorial ist und α-Rhodomycinon einen Ring A wie 14 und die Strukturformel 17 *) hat.



16



17



18

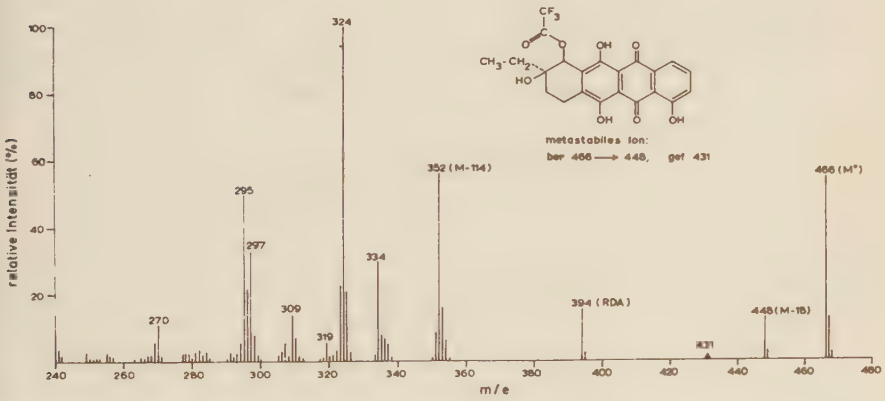
Durch Spin-Entkopplung von H_X (Abbild. 9b) wird die Dublett-Aufspaltung $J = \frac{1}{2}(J_{AX}+J_{BX}) = 8.3$ Hz aufgehoben und man erhält für die geminalen C-8-Protonen ein einziges Signal bei $\delta = 2.82$. Aus der Aufspaltung des bei $\delta = 2.22$ bzw. 2.17 zentrierten Signals ergibt sich, daß die Methylenprotonen der Äthylgruppe in 14 und 13 magnetisch nicht äquivalent sind, d.h. die freie Rotation der Äthylgruppe um die von C-9 ausgehende Bindung ist durch die Ringsubstituenten behindert. Eine ähnliche Aufspaltung des Methylensignals einer behinderten Äthylgruppe beobachtete L.A. Paquette[20]. Der Ring A liegt bei 13 und 14 in der angegebenen Konformation fest. Langsames Umklappen hätte eine größere Zahl von Signalen zur Folge, schnelles Umklappen würde den Unterschied zwischen den Spektren von α- und ß-Rhodomycinon verwischen und zu mittleren Kopplungskonstanten führen.

---

*) Bei α-Rhodomycinon (14) ist eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen den C-9- und C-7-Hydroxylen nicht möglich. Die "freie", quasi-äquatoriale OH-Gruppe an C-7 könnte der Grund dafür sein, daß sich α-Rhodomycinon (17) aus Chloroform mit blauvioletter Farbe in 2n Na_2CO_3 schütteln läßt, ß-Rhodomycinon (16) dagegen nicht.

4) Die Konfiguration des γ-Rhodomycinons

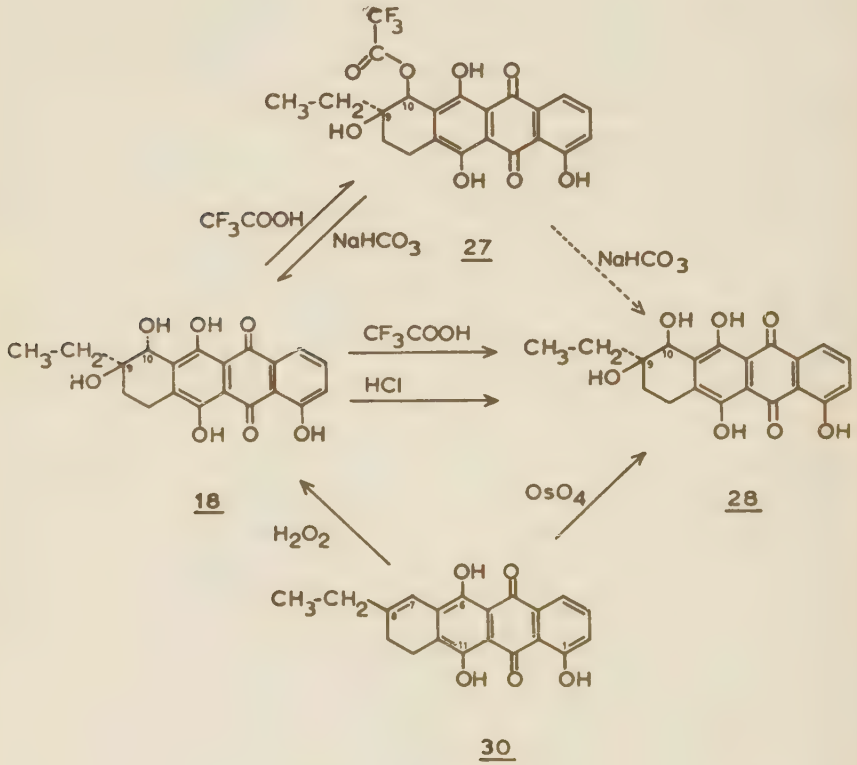
Die Reaktionsgeschwindigkeit der Perjodsäure-Oxydation[24] cyclischer Glykole[25] hängt stark von der Konfiguration der Hydroxygruppen ab: cis-Glykole reagieren schneller als ihre trans-Isomeren. Die früher angestellten, qualitativen Versuche zur Perjodsäure-Oxydation von Rhodomycinonen[26] erlaubten nur die Feststellung, daß γ-Rhodomycinon (18)im Ring A zwei benachbarte Hydroxygruppen enthält. Die sehr träge Reaktion machte überdies deren trans-Konfiguration wahrscheinlich, jedoch fehlte zum Beweis das schneller reagierende cis-Isomere.
Durch Verseifung der Trifluoracetate war es gelungen, die an C-7 epimeren Rhodomycinone 16 und 17 ineinander umzuwandeln. Ich versuchte daher, auf dem gleichen Wege eine Umkehrung der Konfiguration an C-10 von γ-Rhodomycinon (18) zu erreichen.
Da 18 viel langsamer mit Trifluoressigsäure reagierte, mußten zur Darstellung von 80 mg γ-Rhodomycinon-trifluoracetat (27) (Abbild. 10) 320 mg γ-Rhodomycinon (18) eingesetzt werden. Nimmt man an,



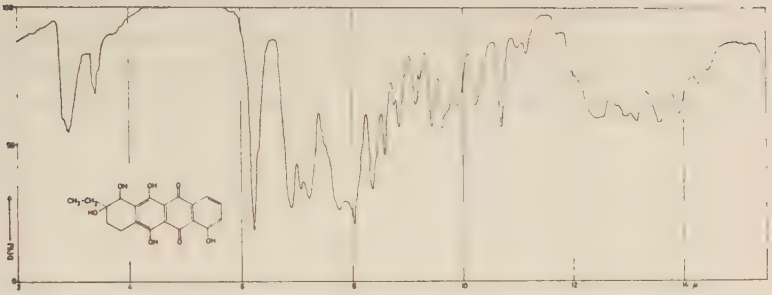
Abbild. 10. Massenspektrum von γ-Rhodomycinon-trifluoracetat.

daß die Veresterung wie bei ß-Rhodomycinon (s. Seite 17) unter Inversion abläuft, dann steht die CF_3COO-Gruppe an C-10 von 27 quasi-äquatorial. Ein Epimeres von 27 wurde nicht gefunden. Auch die Verseifung von 27 an $NaHCO_3$-Kieselgel verläuft ohne Racemisie-

rung, man erhält ausschließlich γ-Rhodomycinon zurück. Das erwartete epimere Produkt wurde statt dessen in sehr kleiner Menge (2 mg) bei der Aufarbeitung des Trifluoracetylierungs-Gemisches von 18 gefunden.



10-epi-γ-Rhodomycinon (28), das auch beim Erhitzen von 18 in konz. Salzsäure/Eisessig (1:3) entsteht, wandert an Oxalsäure-Kieselgel etwas langsamer, im Papierchromatogramm wesentlich schneller als γ-Rhodomycinon (18). Es stimmt im Elektronen- und Massenspektrum (Abbild. 51) mit γ-Rhodomycinon völlig überein, die IR-Spektren (Abbild. 11) sind einander sehr ähnlich.



Abbild. 11. IR-Spektrum von 10-epi-γ-Rhodomycinon in KBr.

Ein Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten von 18 und 28 bei der Perjodsäure-Oxydation (Versuchsteil, Seite 98) verlief wie erwartet: 10-epi-γ-Rhodomycinon (28) war nach 15 Min. vollständig umgesetzt, während γ-Rhodomycinon (18) unter den gleichen Bedingungen noch nicht reagiert hatte. Danach besteht kein Zweifel: 28 ist das gesuchte epimere γ-Rhodomycinon mit cis-Konfiguration der OH-Gruppen an C-9 und C-10, dessen Synthese aus 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon (30) *) nach einem Vorschlag von H. Brockmann jr. durch cis-Hydroxylierung der Doppelbindung zwischen C-7 und C-8 mit Osmium(VIII)-oxid möglich sein sollte.

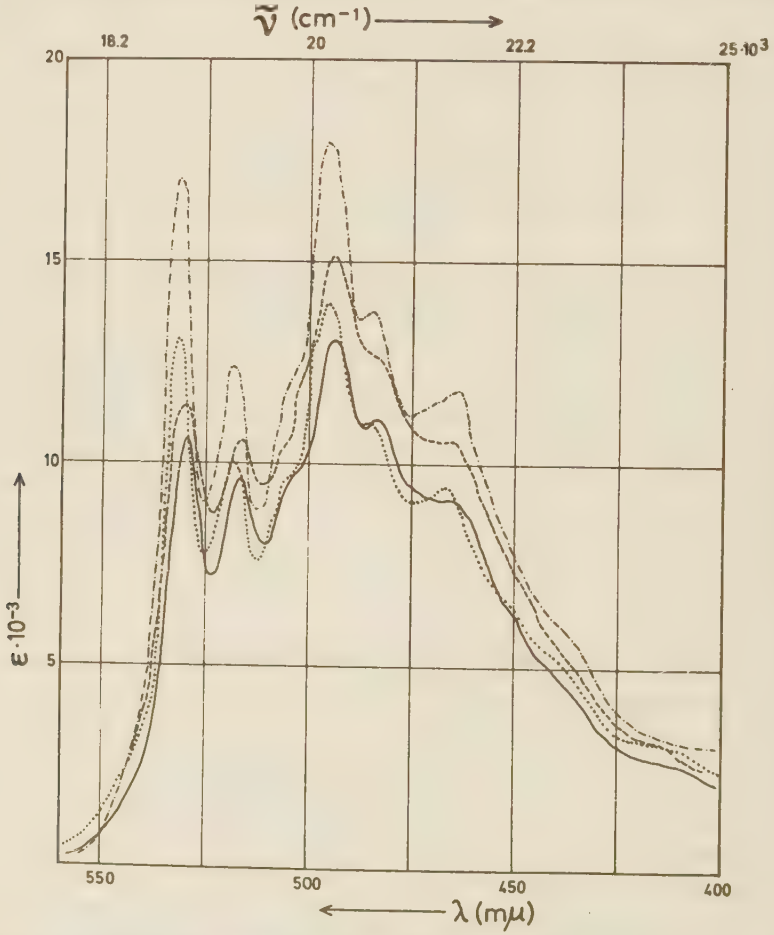
III. Rhodomycinone mit einer Methylgruppe an C-9

1) β_1-Rhodomycinon

Wie schon erwähnt (Seite 7), hatte Th. Waehneldt[6] im Papierchromatogramm der farbigen Hydrolyseprodukte seines Anthracyclin-Gemisches, das hauptsächlich aus γ-Rhodomycinen bestand, eine schwache, gelbrote, gelb fluoreszierende Zone zwischen β- und γ-Rhodomycinon beobachtet und sie als β_1-Rhodomycinon bezeichnet. Ihr Inhaltsstoff konnte nach langwierigen Trennungsoperationen angereichert und gereinigt werden. Durch Fällung aus Chloroform/Petroläther erhielt ich 70 mg (1.6% der Gesamtausbeute an Anthracyclinonen) β_1-Rhodomycinon als amorphes, gelbrotes Pulver, das sich gegen 260° zersetzte. Es ist in organischen Lösungsmitteln weniger löslich als α-, β- oder γ-Rhodomycinon. Aus Chloroform

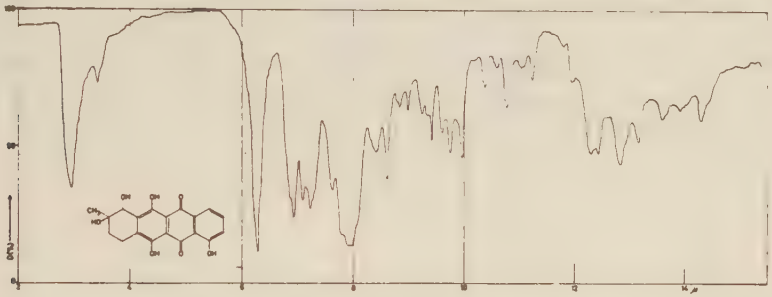
*) zur Bezifferung vergl. Fußnote Seite 12.

erhält man nur bei sehr langsamem Eindunsten rote Prismen.
Das Elektronenspektrum (Abbild. 12) ist dem von γ-Rhodomycinon (1
gleich und charakterisiert dadurch β_1-Rhodomycinon als Derivat des
1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4). Die blauviolette Piperidin-



Abbild. 12. Elektronenspektren in Cyclohexan:
——— γ-Rhodomycinon (λ_{max} 529, 516, 494, 483, 465 mμ)
------ β_1-Rhodomycinon (λ_{max} 529, 516, 494, 483, 465 mμ)
..... 10-Desoxy-γ-rhodomycinon (λ_{max} 531, 518, 495, 486, 467 mμ)
-.-.-. 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracen-chinon-(5.12) (λ_{max} 531, 518, 495, 485, 464 mμ)

lösung hat wie die von γ-Rhodomycinon (18) Maxima bei 602 und 560 mμ. Das IR-Spektrum (Abbild. 13) zeigt keine Estercarbonyl-Bande. Die C,H-Werte und das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. von 356 ergeben die Bruttoformel $C_{19}H_{16}O_7$ (356.3), die um CH_2

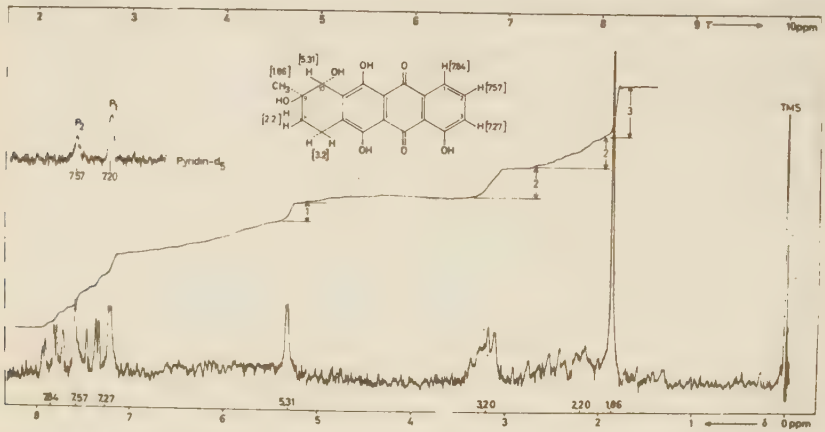


Abbild. 13. IR-Spektrum von $ß_1$-Rhodomycinon in KBr.

kleiner ist als die von γ-Rhodomycinon (18). Aus dem Massenspektrum (Abbild. 54, Tab. 9) ist zu entnehmen, daß $ß_1$-Rhodomycinon bei der Retro-Diels-Alder-Reaktion (s. Seite 69) unter Verlust von 58 Masseneinheiten (ME) das gleiche Bruchstück der Masse 298 bildet wie γ-Rhodomycinon (18). Demnach steht eine von zwei Hydroxygruppen eines alicyclischen Sechsringes benachbart zum Anthrachinonteil des Moleküls und die mit den beiden ß-ständigen Ring-C-Atomen abgespaltene Seitenkette ist um CH_2 (14 ME) kleiner als in 18. Die andere Hydroxygruppe kann ihren Platz sowohl an einem der ß-ständigen Ring-C-Atome (sekundär oder tertiär) als auch am exocyclischen C-Atom (primär) haben. Die Entscheidung darüber mußte nach dem Massenspektrum ebenso offen bleiben wie die Frage der Verknüpfung des alicyclischen Ringes mit dem aromatischen Ringsystem.

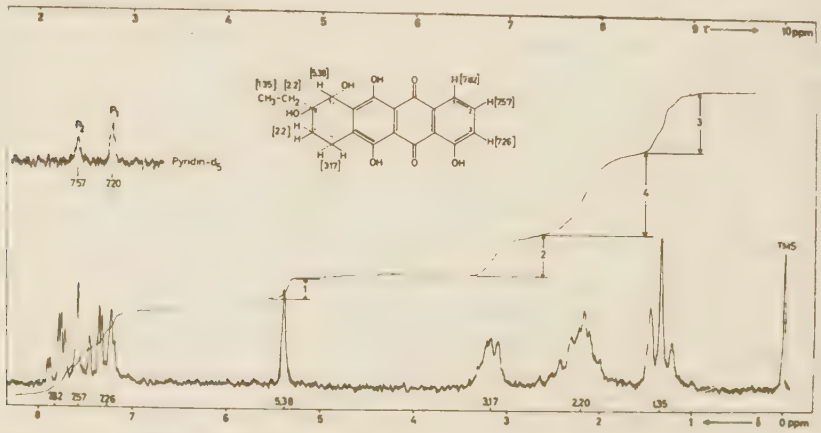
Erst das bei 60 MHz in Pyridin-d_5 aufgenommene NMR-Spektrum (Abbild. 14 und Tab. 5) konnte hier Klarheit bringen: Es zeigt ein scharfes Singulett der Intensität 3 bei $\delta = 1.86$, das nur einer Methylgruppe zugeordnet werden kann, die an einem protonenfreien C-Atom sitzt. Damit war gleichzeitig bewiesen, daß die zweite alkoholische Hydroxygruppe wie in allen anderen Anthracyclinonen tertiär ist. Das Signal bei $\delta = 5.31$ (1), das beim $ß_1$-Rhodomycinon durch "long range"-Kopplung ein wenig ($J = 1$ Hz) aufgespalten ist,

zeigt das Vorliegen eines Protons an einem C-Atom, das 1. dem aromatischen Ringsystem und 2. einem protonenfreien C-Atom benachbart ist. Die Absorption im Bereich von $\delta = 7 - 8$ (11 Signale,



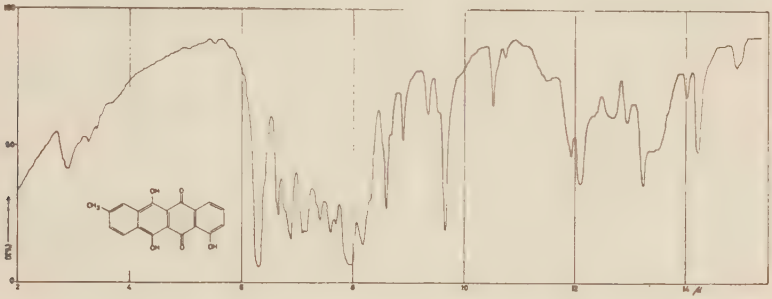
Abbild. 14. 60 MHz-NMR-Spektrum von β_1-Rhodomycinon in Pyridin-d_5.

Int. 3) gleicht der von γ-Rhodomycinon (18) (Abbild. 15 und Tab. 5) ein Beweis, daß β_1-Rhodomycinon drei benachbarte aromatische Protonen enthält und der Chromophor 4 demnach an C-2 und C-3 mit dem Ring A verknüpft ist.



Abbild. 15. 60 MHz-NMR-Spektrum von γ-Rhodomycinon in Pyridin-d_5.

Kurzes Erhitzen von β_1-Rhodomycinon mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig lieferte nach Abtrennung der in geringen Mengen entstandenen Dihydro-tetracenchinone 20a und 21a (bzw. 20b und 21b) (Massenspektrum s. Abbild. 57) rotes, kristallisiertes Bisanhydro-β_1-rhodomycinon (22a oder 22b), dessen Elektronenspektrum dem von 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a) gleicht. Dadurch wird das aus vier linear anellierten Sechsringen bestehende Kohlenstoffgerüst bestätigt. Das Massenspektrum von 22a bzw. 22b (Abbild. 66) zeigt im Gegensatz zu den Äthyl-tetracenchinonen



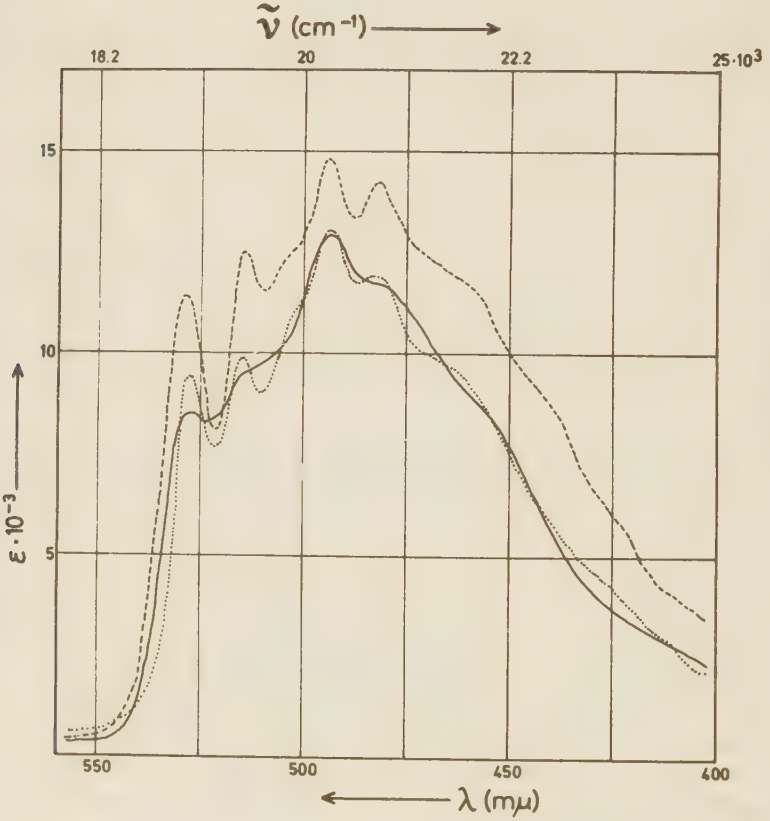
Abbild. 16. IR-Spektrum von Bisanhydro-β_1-rhodomycinon in KBr.

keine M-15-Spitze, wodurch noch einmal die Methyl-Substitution bewiesen wird.
Nimmt man an, daß Ring A die gleiche sterische Anordnung hat wie bei γ-Rhodomycinon (18), was dem NMR-Spektrum nach zutrifft, so bleibt nur noch offen, ob β_1-Rhodomycinon die Struktur 19a oder 19b zukommt. Für 19a sprechen 1. Überlegungen zur Biogenese der Anthracyclinone, 2. die Tatsache, daß in allen anderen Rhodomycinonen die OH-Gruppe des Ringes D an C-4 steht, und 3. möglicherweise das Elektronenspektrum (s. Seite 66 und Abbild. 39).

2) α_1-Rhodomycinon

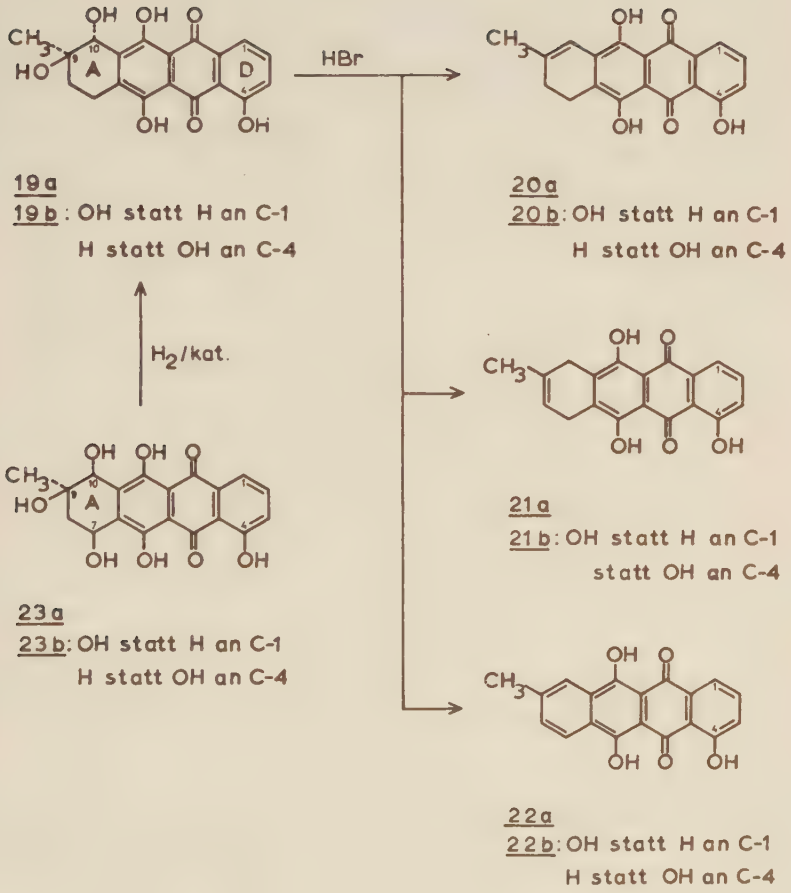
Bei der chromatographischen Reinigung an Oxalsäure-Kieselgel-Säulen wanderte dicht vor dem γ-Rhodomycinon eine schmale, gelbrote Zone, deren Inhaltsstoff im Papierchromatogramm den gleichen R_F-Wert wie α-Rhodomycinon (17) hatte. Er erhielt den Namen

α_1-Rhodomycinon. α_1-Rhodomycinon kristallisiert ausgezeichnet. Aus Chloroform/Petroläther erhält man schmale Bündel feiner, roter Nadeln, die bei 220-223° unzersetzt schmelzen.
Das Elektronenspektrum (Abbild. 17) gleicht dem von ß-Rhodomycinon (16) und charakterisiert dadurch α_1-Rhodomycinon als Derivat des



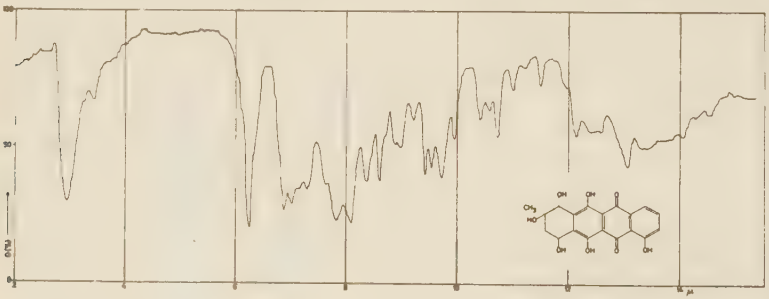
Abbild. 17. Elektronenspektren in Cyclohexan (10% Chloroform):

——— α_1-Rhodomycinon (λ_{max} 528, 494 mμ)
------ α_2-Rhodomycinon (λ_{max} 529, 515, 494, 482 mμ)
..... α_3-Rhodomycinon (λ_{max} 528, 515, 494, 483 mμ)



1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4). Im IR-Spektrum (Abbild. 18) fehlt die Bande eines Estercarbonyls. Da insgesamt nur 8 mg vorhanden waren, mußte auf die Verbrennungsanalyse verzichtet werden. Hat man es mit C,H,O-haltigen Substanzen einer bekannten Stoffklasse zu tun, so genügt das massenspektrometrisch bestimmte Mol.-Gew. zur Aufstellung der Bruttoformel. Bei α_1-Rhodomycinon wurde

für das Molekül-Ion die Masse 372 gefunden, was auf die Bruttoformel $C_{19}H_{16}O_8$ (372.3) schließen ließ. α_1-Rhodomycinon enthält also ein O-Atom mehr als β_1-Rhodomycinon. Das Massenspektrum (Abbild. 46 und Tab. 8) zeigte, daß α_1-Rhodomycinon bei der Retro-Diels-Alder-Reaktion 1. wie β_1-Rhodomycinon (19a oder 19b) 58 ME verliert und 2. wie α-Rhodomycinon (17) und β-Rhodomycinon (16) ein Bruchstück der Masse 314 bildet. α_1-Rhodomycinon hat demnach einen alicyclischen Sechsring mit drei Hydroxygruppen, von denen zwei in Benzylstellung stehen.



Abbild. 18. IR-Spektrum von α_1-Rhodomycinon in KBr.

Bei der katalytischen Hydrierung von α_1-Rhodomycinon mit Palladium in Triäthanolamin/Äthanol (1:1) entsteht β_1-Rhodomycinon (19a oder 19b). α_1-Rhodomycinon hat demnach die Struktur 23a oder 23b und stimmt in der Konfiguration an C-9 und C-10 mit β_1-Rhodomycinon (19a oder 19b) überein.

Die quasi-axiale Stellung der Hydroxygruppe an C-7 (Konfiguration wie 13) konnte durch folgende Beobachtung gesichert werden: 1. Die blaue Piperidinlösung von α_1-Rhodomycinon hat die gleichen Absorptionsmaxima bei 612 und 570 mμ wie die von β-Rhodomycinon (OH an C-7 in a'-Position). Die Veränderung in der Seitenkette hat dabei sicher keinen Einfluß. Das zeigt auch die Übereinstimmung der Banden von β_1-Rhodomycinon und γ-Rhodomycinon in Piperidin (Tab. 3). 2. Verkürzung der Seitenkette bei gleicher Anordnung der Substituenten an C-9 und C-10 (γ-Rhodomycinon ⟶ β_1-Rhodomycinon) führt zu kleineren R_F-Werten (Tab. 4). Vergleicht man ferner die R_F-Werte der an C-7 epimeren Rhodomycinone und Iso-rhodo-

	Stellung des OH an C-7		kein OH an C-7
	quasi-äquatorial	quasi-axial	
α_1-Rhodomycinon		612, 570	
β_1-Rhodomycinon			602, 560
α-Rhodomycinon	601, 560		
ß-Rhodomycinon		612, 570	
γ-Rhodomycinon			602, 561
10-Desoxy-γ-rhodomycinon			
α_3-Rhodomycinon	602, 561		
α-Iso-rhodomycinon	626, 581		
ß-Iso-rhodomycinon		636, 590	
γ-Iso-rhodomycinon			626, 581

Tabelle 3: Absorptionsbanden in Piperidin und Stellung der OH-Gruppe an C-7 (Zeiss RPQ 20A; in mμ).

mycinone, so ergibt sich: α-Rhodomycinon und α-Iso-rhodomycinon (OH an C-7 in e'-Stellung) haben kleinere R_F-Werte als ß-Rhodomycinon und ß-Iso-rhodomycinon (OH an C-7 in a'-Stellung). Stünde die C-7-Hydroxygruppe des α_1-Rhodomycinons quasi-äquatorial, so müßte es wegen der verkürzten Seitenkette langsamer wandern als α-Rhodomycinon. Das Gegenteil ist der Fall, ein weiterer Beweis für die die quasi-axiale Stellung der Hydroxygruppe an C-7 bei α_1-Rhodomycinon.

	R an C-9	Stellung des OH an C-7 quasi-äquatorial			quasi-axial			kein OH an C-7		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
α_1-Rhodomycinon	CH_3				16	19	24			
β_1-Rhodomycinon								36	31	63
α-Rhodomycinon	C_2H_5	16	16	13						
β-Rhodomycinon					26	36	40			
γ-Rhodomycinon								53	55	70
α-Iso-rhodomycinon		16	16	8						
β-Iso-rhodomycinon					26	36	24			
γ-Iso-rhodomycinon								53	55	56
α_3-Rhodomycinon	C_3H_7	26	29	24						

Tabelle 4: Chromatographisches Verhalten in Abhängigkeit von der Größe des Alkylrestes R an C-9 und der Stellung der OH-Gruppe an C-7 (R_F-Werte x 100).

Systeme: 1 = Papierchromatogramm, Tetralin/Dekalin/Eisessig/Wasser (5:5:10:1)

2 = Dünnschichtchromatogramm, Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton (10:1)

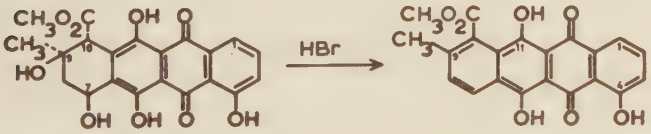
3 = Dünnschichtchromatogramm, $NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform/Aceton (1:1)

3) δ-Rhodomycinon-Ist 299

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß auch unter den Anthracyclinonen mit einer Methoxycarbonylgruppe an C-10 eines gefunden wurde, das an C-9 statt einer Äthyl- eine Methylgruppe trägt.

H. Brockmann jr.[21] isolierte aus den Rohprodukten einer von W. Rode[7] durchgeführten Kultur des Str. purpurascens-Stammes Ist 299 eine gelbrote Substanz, die im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie δ-Rhodomycinon (Tab. 1, IVi) hatte. Er nannte sie daher "δ-Rhodomycinon-Ist 299". Ferner stellte er fest, daß die IR- und Elektronenspektren des Bisanhydroproduktes denen von Bisanhydro-ε-rhodomycinon (25c) sehr ähnlich waren.

Als kürzlich von J.H. Bowie und A.W. Johnson[22] θ-Rhodomycinon (Tab. 1, IIk), ein Epimeres von ε-Rhodomycinon (24c) mit umgekehrter Konfiguration an C-10 beschrieben wurde, lag es nahe, auch in δ-Rhodomycinon-Ist 299 ein Stereoisomeres von ε-Rhodomycinon zu vermuten. Eine erneute Untersuchung[23] zeigte, daß



24a

24b: OH statt H an C-1
H statt OH an C-4

24c: CH_3-CH_2 statt CH_3 an C-9

25a

25b: OH statt H an C-1
H statt OH an C-4

25c: CH_3-CH_2 statt CH_3 an C-9

ich die Bisanhydroprodukte im R_F-Wert unterscheiden:

R_S-Werte × 100 (25c = 100) im Dünnschichtchromatogramm,
Oxalsäure-Kieselgel G, Benzol

Bisanhydro-ε-rhodomycinon (25c)	= 100
Bisanhydro-δ-rhodomycinon-Ist 299 (25a oder 25b)	= 78

Die IR-Spektren der gereinigten Bisanhydroprodukte unterscheiden sich und das Massenspektrum von Bisanhydro-δ-rhodomycinon-Ist 299 (25a oder 25b) zeigt ein Molekül-Ion der Masse 378. Es ist um 14 ME kleiner als das von 25c. Ferner beobachtet man eine M-32-Spitze (MZ 346), die wie bei 25c auf den Verlust von CH_3OH und die Bildung eines Lactonringes[5] mit dem peri-ständigen Hydroxyl von C-11 zurückzuführen ist. Damit erhält δ-Rhodomycinon-Ist 299 die Formel 24a oder 24b. Sie wird bestätigt durch das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. von 414 (ε-Rhodomycinon: 428, Bruttoformel $C_{22}H_{20}O_9$), das mit der Summenformel $C_{21}H_{18}O_9$ übereinstimmt.

Auch das chromatographische Verhalten von δ-Rhodomycinon-Ist 299 (24a oder 24b) steht mit der verkürzten Seitenkette (vgl. Tab. 4) in Einklang: R_S-Werte×100 (24c = 100)

Systeme wie in Tabelle 4, Seite 34	1	2	3
ε-Rhodomycinon (24c)	100	100	100
δ-Rhodomycinon-Ist 299 (24a oder 24b)	66	77	55

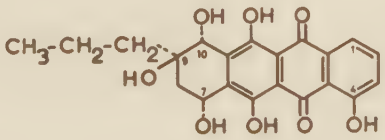
IV. Rhodomycinone mit einer Propylgruppe an C-9; α_3-Rhodomycinon

Bei der Reinigung von β_1-Rhodomycinon (19a oder 19b) an Oxalsäure-Kieselgel konnte in sehr kleiner Menge (1 mg) ein gelbroter Farbstoff isoliert werden, der im Papierchromatogramm den gleichen R_F-Wert wie β-Rhodomycinon hatte. Da er im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G) sogar etwas langsamer als β_1-Rhodomycinon wanderte (Tab. 11), habe ich ihn α_3-Rhodomycinon genannt. Sein Elektronenspektrum (Abbild. 17) gleicht dem von α-Rhodomycinon (17) (Abbild. 1) und charakterisiert dadurch das neue, aus Chloroform/Petroläther in roten Prismen kristallisierende Anthracyclinon als Derivat des 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4). Das Massenspektrum (Abbild. 47 u. Tab. 8) gibt Auskunft über die Struktur des alicyclischen Sechsringes A, nicht aber über dessen Verknüpfung mit dem aromatischen Rest. Aus biogenetischen

Gründen ist anzunehmen, daß α_3-Rhodomycinon in seinem Grundgerüst mit den vom gleichen Streptomyces-Stamm produzierten Rhodomycinonen übereinstimmt.

Das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. 400 paßt auf die Bruttoformel $C_{21}H_{20}O_8$ (400.4). α_3-Rhodomycinon ist also um CH_2 größer als α-Rhodomycinon (17) bzw. ß-Rhodomycinon (16). Da es bei der Retro-Diels-Alder-Reaktion unter Verlust von 86 ME zu dem gleichen Bruchstück der Masse 314 zerfällt wie α- und ß-Rhodomycinon (Tab. 8) muß es statt der Äthyl- eine Propyl(C_3H_7)-Gruppe als Seitenkette haben. Ob diese gerade oder verzweigt ist, bleibt offen.

Vorausgesetzt, die Stellung der Substituenten an C-9 und C-10 wäre bekannt und entspräche der von γ-Rhodomycinon (18), so könnte die Konfiguration der OH-Gruppe an C-7 wie bei α_1-Rhodomycinon (23a oder 23b) aus den Tabellen 3 und 4 bestimmt werden. Sowohl die Absorptionsmaxima in Piperidin (602 und 561 mμ, blauviolett) als auch der trotz der Kettenverlängerung gegenüber ß-Rhodomycinon nicht vergrößerte R_F-Wert sprechen für die quasiäquatoriale Orientierung der OH-Gruppe an C-7 (Stellung der OH-Gruppen wie in Formel 14 wiedergegeben). α_3-Rhodomycinon kann daher vorläufig die Struktur 26a (bzw. 26b), für die noch einige Beweise ausstehen, zugeschrieben werden.



26a

26b: OH statt H an C-1
H statt OH an C-4

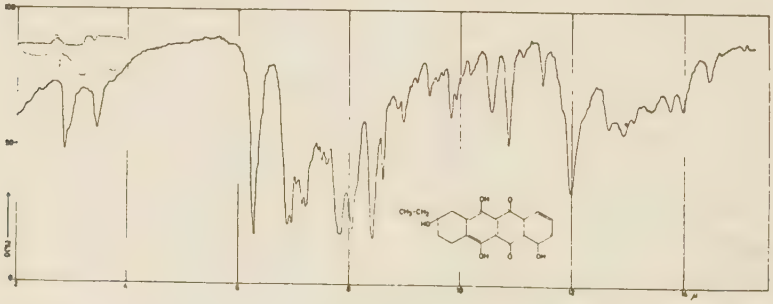
V. 10-Desoxy-γ-rhodomycinon

1) Isolierung und Reinigung

Bei der Totalhydrolyse der Glykoside aus Oberflächenkulturen Str.purpurascens-Stämme ETH 7451 und ETH 9386 waren 5.6 g Aglykon-Gemisch angefallen, das zu über 80% aus γ-Rhodomycinon bestand. Während der Chromatographie dieses Gemisches an Oxalsäure-Kieselgel beobachtete man stets unterhalb der breiten γ-Rhodomycinon-Zone eine schmale, gelbrote, gelb fluoreszierende Zone, deren Inhaltsstoff allmählich angereichert wurde. Insgesamt konnten 53 mg rote Nadeln vom Schmp. 232° isoliert werden. Nach Ermittlung seiner Konstitution erhielt das neue Anthracyclinon die Bezeichnung 10-Desoxy-γ-rhodomycinon.

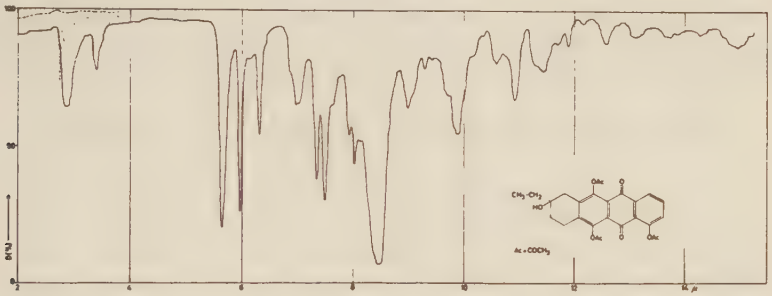
2) Struktur des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons

10-Desoxy-γ-rhodomycinon hat in allen chromatographischen Systemen einen größeren R_F-Wert (Tab. 11) als γ-Rhodomycinon (18). Es ist in Pyridin weniger, in Cyclohexan besser löslich als 18. Das Elektronenspektrum (Abbild. 12) ist dem von 18 sehr ähnlich und kennzeichnet dadurch auch dieses Anthracyclinon als Derivat des 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4). Sein IR-Spektrum (Abbild. 1 zeigt keine Estercarbonylbande. Massenspektrometrisch bestimmtes



Abbild. 19. IR-Spektren von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon:
——— in KBr, ... in CCl_4 (5 cm-Gasküvette),
----- CCl_4 in beiden Küvetten.

Mol.-Gew. (354) und C,H-Werte ergeben die Bruttoformel $C_{20}H_{18}O_6$ (354.4). Sie ist um ein O-Atom kleiner als die von γ-Rhodomycinon (18), was vermuten ließ, daß sich das neue Anthracyclinon von 18 nur durch das Fehlen eines aliphatischen Hydroxyls unterscheidet. Das im Massenspektrum (Abbild. 55 u. Tab. 10) auftretende Bruchstück der Masse 282 zeigt, daß die einzige Hydroxygruppe des alicyclischen Sechsringes bei der Retro-Diels-Alder-Reaktion mit abgespalten wird, d.h. sie kann nicht benachbart zum aromatischen Ringsystem stehen.

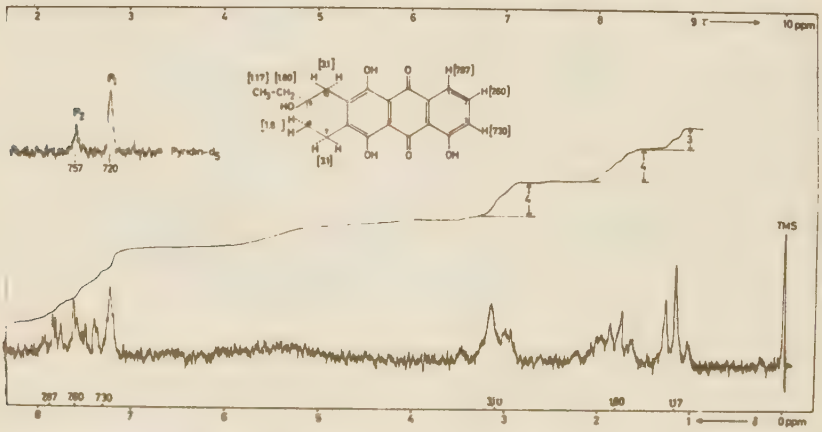


Abbild. 20. IR-Spektren von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon-triacetat:
——— in KBr, ... in CCl_4 (5 cm-Gasküvette),
----- CCl_4 in beiden Küvetten.

Durch Pyridin/Acetanhydrid wird 10-Desoxy-γ-rhodomycinon in ein blaßgelbes Triacetat verwandelt, dessen IR-Spektrum (Abbild. 20) in KBr nur die Estercarbonylbanden der phenolischen Acetylgruppen bei 5.65 μ (= 1770 cm^{-1}) zeigt. Die aliphatische Hydroxygruppe reagiert unter diesen Acetylierungsbedingungen nicht, sie ist demnach tertiär und gibt sich wie in γ-Rhodomycinon-tetraacetat[11] durch die Bande bei 2.74 μ (= 3650 cm^{-1}) in Tetrachlorkohlenstoff (wasserfrei) zu erkennen.

Die bisherigen Befunde über die Konstitution des Ringes A wurden durch das bei 60 MHz in Pyridin-d_5 gemessene NMR-Spektrum (Abbild. 21 u. Tab. 5) des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons bestätigt. Ein Multiplett bei δ = 3.1 (4) zeigt das Vorliegen von zwei dem Anthrachinon-Ringsystem benachbarten Methylengruppen, ein Triplett

bei $\delta = 1.17$ (3) die Anwesenheit einer neben einem Methylen stehenden Methylgruppe. Zwei weitere Methylengruppen geben sich durch ein Multiplett bei $\delta = 1.8$ (4) zu erkennen: die eine gehört zu einer Äthylgruppe, die andere zu Ring A.
Im Absorptionsbereich der aromatischen Protonen bei $\delta = 7 - 8$ wird das Spektrum wegen der geringen Löslichkeit des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons stärker als sonst von den Signalen des Pyridin-d_5 (P_1 und P_2, hervorgerufen durch unvollständige Deuterierung) überlagert. Dennoch ist an der Art der Aufspaltung deutlich zu erkennen, daß drei benachbarte Protonen vorliegen, ein Beweis, daß Ring A in 2.3-Stellung (s. Seite 10) mit dem Anthrachinon-Chromophor (4) verknüpft ist. Zu klären war nur noch die Stellung der



Abbild. 21. 60 MHz-NMR-Spektrum von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon in Pyridin-d_5.

Hydroxygruppe an Ring D (an C-1 oder C-4) und die Konfiguration der Substituenten an C-9. Durch katalytische Hydrierung von γ-Rhodomycinon (18) erhielt ich eine kristallisierte, rote Verbindung, die in allen Eigenschaften, auch in der optischen Aktivität, mit natürlichem 10-Desoxy-γ-rhodomycinon übereinstimmte. 10-Desoxy-γ-rhodomycinon hat demnach die Struktur 29. Mit ihm liegt die Stammverbindung der "eigentlichen" Rhodomycinone (Tab. 1, Gruppe III) vor.

3) 10-Desoxy-γ-rhodomycino-HBr-Produkt

Da 10-Desoxy-γ-rhodomycinon (29) wie ζ-Rhodomycinon (Tab. 1, V1) an Ring A nur eine (tertiäre) Hydroxygruppe enthält, sollte man untersuchen, ob bei Säureeinwirkung auf 29 ebenfalls zwei (evtl. drei) isomere Anhydroprodukte[9,27] entstehen.
Kurzes Aufkochen von 29 mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig führte zu einem Gemisch der Dihydro-tetracenchinone 30 und 31, über die im nächsten Abschnitt ausführlich berichtet wird. Das dritte mögliche Wasserabspaltungsprodukt, das eine exocyclische Doppelbindung (Äthylidengruppe, CH_3-CH=C<) haben müßte, wurde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von W.Schulte[27] nicht gefunden.

VI. 7.10-Dihydro- und 9.10-Dihydro-tetracenchinone-(5.12)

1) Darstellung aus γ-Rhodomycinon

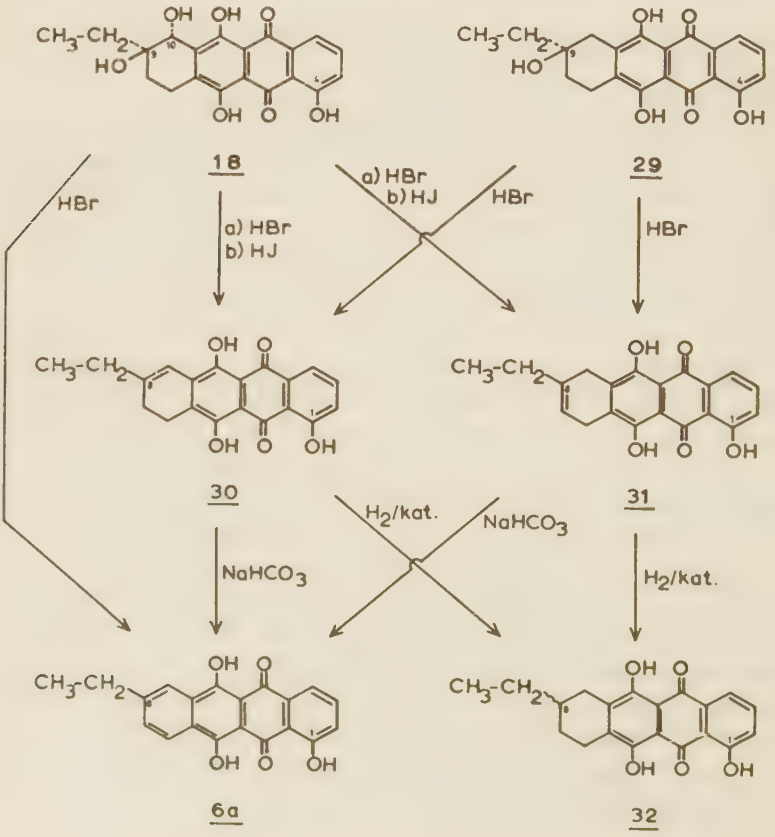
γ-Rhodomycinon wurde mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig kurze Zeit zum Sieden erhitzt und das Reaktionsprodukt an einer Kieselgel G-Säule chromatographiert. Dabei entstanden zwei Zonen, I und II. Die langsamer wandernde Zone (II) enthielt das bekannte Hauptprodukt dieser Reaktion[11], Bisanhydro-γ-rhodomycinon, das mit dem von R.Zunker[13] synthetisierten 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a) identisch ist. Der Inhaltsstoff der Zone I hatte im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Chloroform/Aceton 10:1) den gleichen R_F-Wert wie das HBr-Produkt von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon(29). Die auffallend bandenreichen Elektronenspektren beider Produkte stimmten in der Lage ihrer Absorptionsmaxima überein, während sie in den relativen Extinktionen voneinander abwichen. Offensichtlich lag in beiden Fällen ein Gemisch aus den gleichen Komponenten vor: während im 10-Desoxy-γ-rhodomycinon-HBr-Produkt der längerwellig absorbierende Anteil überwog, war im γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt (Zone I) die Komponente mit den Maxima des γ-Rhodomycinons stärker vertreten. Dementsprechend unterschieden sich auch die IR-Spektren beider Produkte.

Aus dem Massenspektrum von Zone I (Abbild. 58) ergibt sich das Mol.-Gew. 336. Es paßt auf die Bruttoformel eines Trihydroxy-äthyl-dihydro-tetracenchinons, $C_{20}H_{16}O_5$ (336.3).

Um die Ausbeute an Dihydro-tetracenchinonen zu erhöhen, verwendete ich in einem neuen Versuch mit 535 mg γ-Rhodomycinon anstatt Bromwasserstoffsäure die stärker reduzierende Jodwasserstoffsäure in Eisessig. Dabei entstanden ausschließlich Dihydro-tetracenchinone, überwiegend die rote Komponente.

2) Konstitution der γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte

Durch Chromatographie des Rohproduktes mit Benzol an Oxalsäure-Kieselgel konnte ich aus dem oberen, gelbroten Teil der sonst roten Hauptzone 46 mg reines 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) (31) als amorphes, gelbrotes Pulver



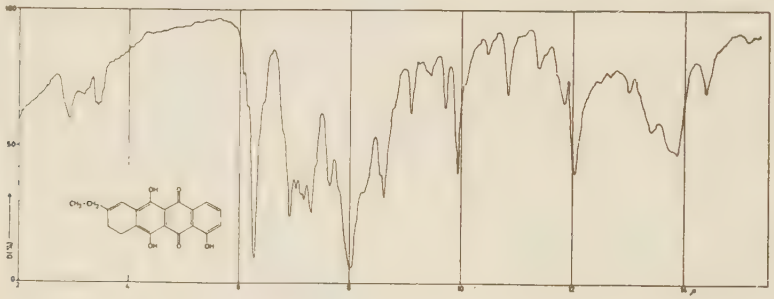
isolieren. Es ließ sich nicht zur Kristallisation bringen und ist im Gegensatz zu seinem Isomeren (30, s. unten) in Chloroform auffallend wenig löslich.

Abbild. 22. Elektronenspektren in Cyclohexan:

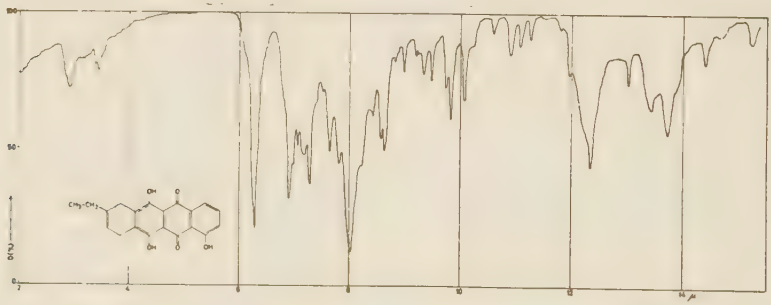
——— 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) (λ_{max} 556, 541, 529, 517, 505, 482 mμ)

------ 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) (λ_{max} 531, 518, 505, 495, 486, 467 mμ)

Das Elektronenspektrum von 31 (Abbild. 22) gleicht dem von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon (29) (Abbild. 12) und beweist dadurch die isolierte Lage der Doppelbindung. Daß diese nicht exocyclisch sein kann, zeigtdas durch Verlust eines Äthylradikals aus dem Molekül-Ion (MZ 336) entstehende M-29-Fragment im Massenspektrum von 31 (Abbild. 60).



Abbild. 23. IR-Spektrum von 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) in KBr.



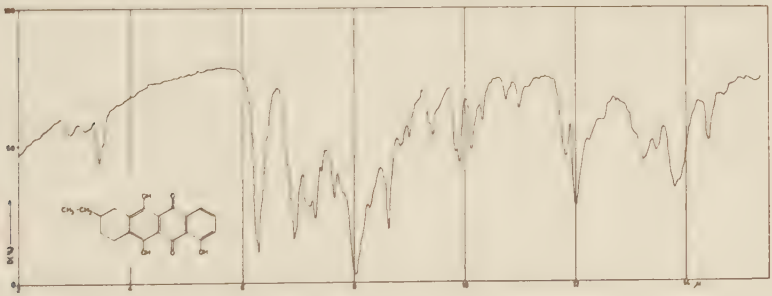
Abbild. 24. IR-Spektrum von 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) in KBr.

Aus dem eingeengten Eluat der unteren Hälfte der roten Hauptzone kristallisierten nach Zugabe von Petroläther 131 mg rote Blättchen, die ihrem Elektronenspektrum nach noch geringe Mengen von 31 enthielten. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther erhielt ich 66 mg reines 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) (30) in roten Blättchen vom Schmp. 187°. Die konjugierte Doppelbindung in Ring A von 30 verän-

dert das Elektronenspektrum (Abbild. 22) in charakteristischer Weise: die Absorptionsmaxima sind gegenüber denen von 29 (Abbild.12) und 31 (Abbild. 21) um 25 mμ (längstwelliges Maximum) nach Rot verschoben und in der Extinktion beträchtlich erhöht. Das Massenspektrum von 30 (Abbild. 59) gleicht dem von 31, während die IR-Spektren (Abbild. 23 und 24) der isomeren Dihydo-tetracenchinone 30 und 31 Unterschiede zeigen. Chromatographierte man ein Gemisch der isomeren γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte mit Chloroform an $NaHCO_3$-Kieselgel, so wurde es teilweise zum 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a) dehydriert.

3) Hydrierung zum 7.8.9.10-Tetrahydro-tetracenchinon-(5.12)

Ein Teil der nicht getrennten γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte (30 und 31) wurde in Triäthanolamin/Äthanol/Benzol (1:1:5) mit Palladium als Katalysator hydriert. Das gelbrote, im UV-Licht kräftig gelb fluoreszierende Hauptprodukt der Hydrierung hatte den gleichen R_F-Wert wie das Ausgangsgemisch. Es kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in gelbroten Blättchen vom Schmp. 170-172°. Sein Elektronenspektrum (Abbild. 12) zeigt wieder die gleiche Bandenlage wie das von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon (29), jedoch sind die Extinktionskoeffizienten, besonders der des längstwelligen Maximums (531 mμ), stark erhöht. Aus dem Massenspektrum (Abbild. 56 u. Tab. 10)



Abbild. 25. IR-Spektum von 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12) in KBr.

geht hervor, daß das reine Hydrierungsprodukt, 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12) (32) vorlag. Nach Beseitigung der Doppelbindung im Ring A kann wieder Retro-Diels-Alder-Zerfall stattfinden und man erhält wie bei 10-Desoxy-γ-rhodomycinon (29) ein Bruchstück der Masse 282. Da der Ring A in 32 kein Hydroxyl mehr enthält, fehlt im Massenspektrum das Signal eines Anhydrofragmentes (M-18).
32 ist optisch inaktiv, es liegt also je zur Hälfte die 9(R)- und die 9(S)-Konfiguration vor; aus diesem Grunde wurde die Äthylgruppe durch eine Schlangenlinie mit C-9 verbunden.

VII. α_2-Rhodomycinon und seine Derivate

1) Isolierung und Reinigung von α_2-Rhodomycinon

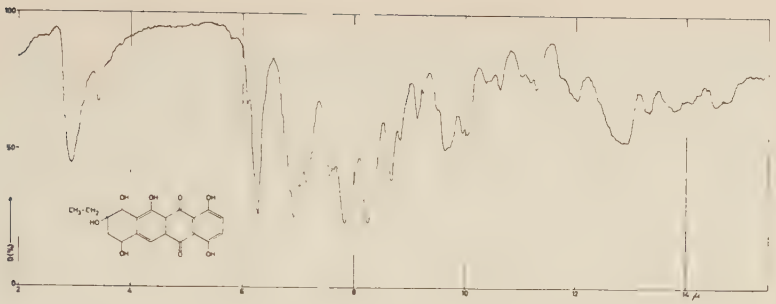
α_2-Rhodomycinon, dessen Vorkommen und Isolierung im Versuchsteil beschrieben werden, ist Hauptbestandteil einer gelbroten Zone im Papierchromatogramm, deren Inhaltsstoff schon P.Boldt[8] isoliert und als "α-Rhodomycinon" *) bezeichnet wurde.
10 g Anthracyclin-Pikrate *) von B.Franck[28] lieferten nach der Totalhydrolyse ein Anthracyclinon-Gemisch, aus dem ich durch Chromatographie an Oxalsäure-Kieselgel 80 mg α_2-Rhodomycinon gewinnen konnte. Der R_F-Wert von α_2-Rhodomycinon ist im Papierchromatogramm nur wenig, im sauren und im basischen Dünnschichtchromatogramm (Tab. 11) wesentlich größer als der von α-Rhodomycinon (17). Durch Fällung mit Petroläther aus Pyridin erhielt ich α_2-Rhodomycinon als analysenreines, amorphes, rotes Pulver, das aus Eisessig in roten Blättchen vom Schmp. 207-209° (Zers.) kristallisierte. Chloroformlösungen von α_2-Rhodomycinon, die bis zu einer gewissen Konzentration eingeengt wurden, erstarrten beim Abkühlen zu einem Gel (Näheres s. Seite 56).

2) Konstitution des α_2-Rhodomycinons

Das Elektronenspektrum (Abbild. 17) hat bei erhöhter Extinktion und stärker ausgeprägten Banden die gleichen Absorptionsmaxima wie das von ß-Rhodomycinon (16) (Abbild. 1) und charakterisiert

---

*) Herr Dr. P.Boldt (Göttingen) und Herr Prof. B.Franck (Kiel) stellten mir freundlicherweise Ausgangsmaterial zur Gewinnung von α_2-Rhodomycinon aus ihren Sammlungen zur Verfügung. Beiden Herren sei an dieser Stelle für ihr Entgegenkommen herzlich gedankt.



Abbild. 26. IR-Spektrum von α_2-Rhodomycinon in KBr.

4

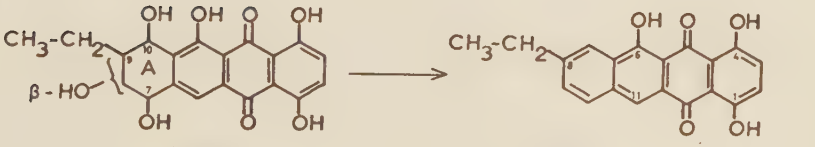
2.3-Verknüpfung

33

4

6.7-Verknüpfung

34

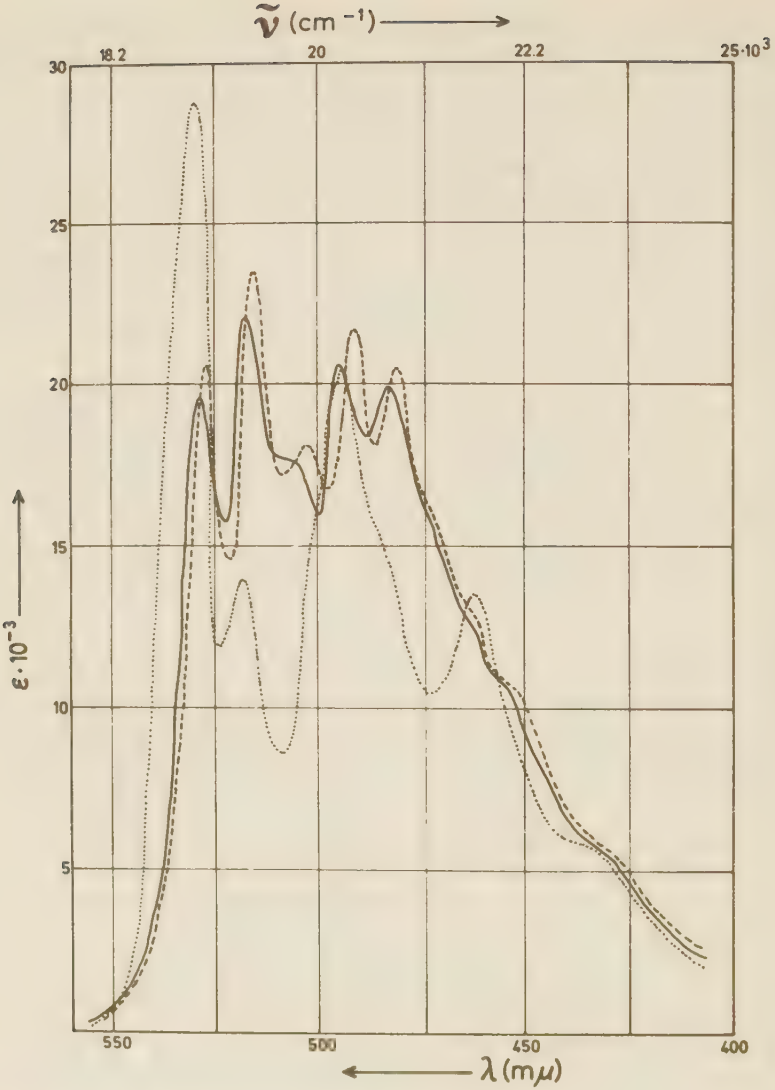


35

36a

36b: OH statt H an C-11

H statt OH an C-6



Abbild. 27. Elektronenspektren in Cyclohexan:

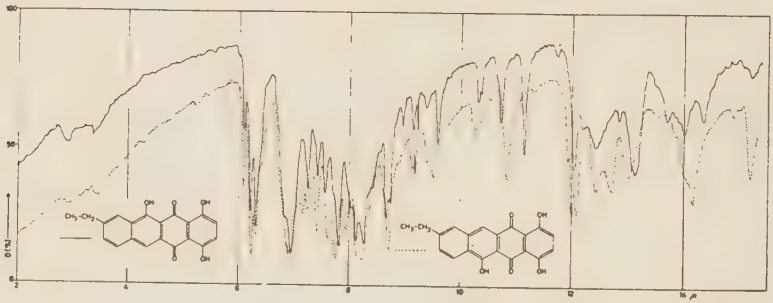
——— α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt (λ_{max} 528, 518, 505, 495, 484 mμ)
------ 1.4.6-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12)
(λ_{max} 527, 516, 504, 492, 482 mμ)
..... 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12)
(λ_{max} 530, 519, 495, 463 mμ)

dadurch α_2-Rhodomycinon ebenfalls als Derivat des 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4). Es enthält, wie das Fehlen einer entsprechenden Bande des IR-Spektrums (Abbild. 26) beweist, keine Methoxycarbonylgruppe. Seine C,H-Werte und das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. von 386 passen auf die Bruttoformel $C_{20}H_{18}O_8$ (386.4), d.h. α_2-Rhodomycinon ist mit ß-Rhodomycinon (16) isomer. Das Massenspektrum (Abbild. 42 u. Tab. 8) hat zwar die gleichen Spitzen wie das von 16 jedoch die relativen Intensitäten weichen zum Teil stark voneinander ab. Das Retro-Diels-Alder-Fragment der Masse 314 entspricht dem von ß-Rhodomycinon (16) und beweist damit zwei zum Anthrachinon-System α-ständige Hydroxygruppen an einem alicyclischen Sechsring mit den gleichen Substituenten wie bei 16.

Wie ist nun dieser Ring mit dem Anthrachinon-Chromophor (4) verknüpft? Bei linearer Anellierung in 2.3-Stellung müßte man ein Bromwasserstoff-Produkt erhalten, dessen Elektronenspektrum dem von 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12) (33)[29] (Abbild. 27) sehr ähnlich wäre. Durch kurzes Erhitzen in Bromwasserstoffsäure/Eisessig wird α_2-Rhodomycinon (vorläufig 35) in ein rotes, kristallisiertes HBr-Produkt verwandelt, das seinen C,H-Werten und dem Massenspektrum (Abbild. 65) nach ein Isomeres von 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a), $C_{20}H_{14}O_5$ (334.3) ist und nahezu das gleiche Elektronenspektrum (Abbild. 26) wie 1.4.6-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12) (34)[29] hat. Das beweist: im α_2-Rhodomycinon ist der Ring A in 6.7-Stellung mit 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon (4) verknüpft, es gehört demnach zur Gruppe V (Pyrromycinone) oder IV (einziges Beispiel bisher δ-Rhodomycinon). Wenn α_2-Rhodomycinon ein Pyrromycinon (Gruppe V) wäre, dann müßte sein HBr-Produkt, $C_{20}H_{14}O_5$, mit Descarbomethoxy-η-pyrromycinon (36b) identisch sein. Das ist, wie ein Vergleich der IR-Spektren (Abbild. 28) der beiden Substanzen zeigt, jedoch nicht der Fall. Für α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt, das im Elektronenspektrum und im R_F-Wert (Dünnschichtchromatogramm) mit 36b übereinstimmt, ist dadurch die Konstitution 36a bewiesen, woraus folgt, daß α_2-Rhodomycinon (35) wie δ-Rhodomycinon (Tab. 1, IVi)[1] der Gruppe IV angehört.

Ergänzt und bestätigt wurde die Konstitutionsermittlung des α_2-Rhodomycinons durch das bei 60 MHz in Pyridin-d_5 gemessene

NMR-Spektrum (Tab. 5). Im Bereich der aromatischen Protonen findet man wie bei allen 6.7-verknüpften Anthracyclinonen (Pyrromycinone und δ-Rhodomycinon) nur zwei Singuletts: das Signal der Protonen an C-2 und C-3 bei δ = 7.33 (2) und das des C-6-Protons bei δ = 8.31 (1). Die übrigen Absorptionen liegen ähnlich wie bei ß-Rhodomycinon (16), ihre Zuordnung geht aus der Tabelle 5 hervor.



Abbild. 28. IR-Spektren von α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt (———) und Descarbomethoxy-η-pyrromycinon (-----) in KBr.

Damit war gezeigt, daß Ring A von α_2-Rhodomycinon die gleiche Konstitution hat wie bei α- und ß-Rhodomycinon; auf die Konfiguration und die Konformation wird noch eingegangen.

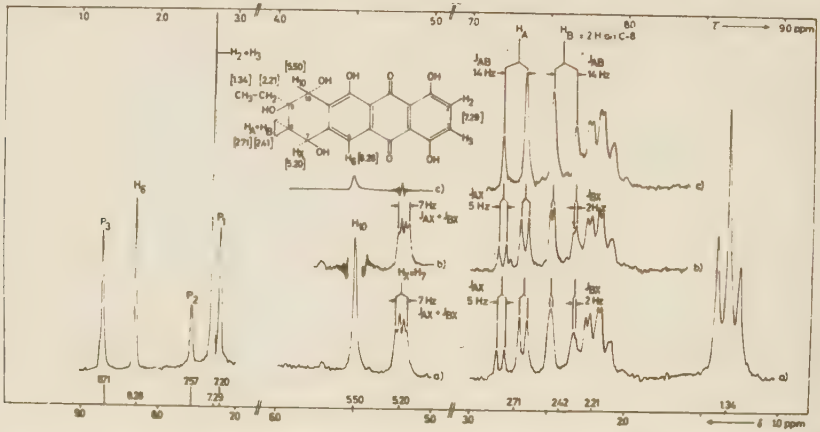
Es fällt auf, daß das Signal des C-7-Protons (δ = 5.25) von α_2-Rhodomycinon gegenüber dem entsprechenden Signal des ß-Rhodomycinons (δ = 5.58) um 0.33 ppm nach höheren Feldstärken verschoben ist. Dies kann auf das Fehlen der peri-ständigen Hydroxygruppe an C-6 zurückgeführt werden. Eine ganz ähnliche Verschiebung um 0.35 ppm (in Deuterochloroform gemessen[5]) erfährt das Signal des C-10-Protons wenn man von ε-Rhodomycinon (Tab. 1, IIIi, δ = 4.25) zu ε-Pyrromycinon (Tab. 1, Vi, δ = 3.90) übergeht, dem das peri-ständige Hydroxyl an C-11 fehlt.

α-Rhodomycinon			ß-Rhodomycinon			ß-Iso-rhodomycinon			α_2-Rhodomycinon			γ-Rhodomycinon			10-Desoxy-γ-rhodomycinon			$ß_1$-Rhodomycinon			Zuordnung der Signale
δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	δ ppm	Int.	Form	
1.33	3	T	1.35	3	T	1.34	3	T	1.35	3	T	1.35	3	T	1.17	3	T	1.86	3	S	C-C<u>H</u>$_3$
2.26	2	M	2.22	2	M	2.22	2	M	2.22	2	M	2.2	4	M	1.8	4	M	--			Äthyl-C<u>H</u>$_2$
2.83	2	D	2.54	2	M	2.54	2	M	2.60	2	M							2.2	2	M	Ring-C<u>H</u>$_2$, C-8
--			--			--			--			3.17	2	M	3.1	4	M	3.2	2	M	Ring-C<u>H</u>$_2$, C-7
--			--			--			--			--						--			Ring-C<u>H</u>$_2$, C-10
5.46	1	S	5.46	1	S	5.48	1	S	5.54	1	S	5.38	1	S	--			5.31	1	D 1Hz	HO-C-<u>H</u>, C-10
5.80	1	T	5.58	1	M	5.60	1	M	5.25	1	M	--			--			--			HO-C-<u>H</u>, C-7
7.27	1	Q	7.27	1	Q	7.31	2	S	7.33	2	S	7.26	1	Q	7.30	1	Q	7.27	1	Q	arom. C-<u>H</u>, C-3
7.57	1	T	7.57	1	T							7.57	1	T	7.60	1	T	7.57	1	T	arom. C-<u>H</u>, C-2
7.81	1	Q	7.81	1	Q	--			--			7.82	1	Q	7.87	1	Q	7.84	1	Q	arom. C-<u>H</u>, C-1
--			--			--			8.31	1	S	--			--			--			arom. C-<u>H</u>, C-6

<u>Tabelle 5:</u> Kernresonanzabsorption von Anthracyclinonen bei 60 MHz in Pyridin-d_5, vgl. Abbild.14,15,21 u. 36
S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quadruplett, M = Multiplett

3) Konfiguration und Konformation des α_2-Rhodomycinons

Das bei 100 MHz in Pyridin-d_5 gemessene NMR-Spektrum (Abbild. 29a u. Tab. 6) von α_2-Rhodomycinon brachte näheren Aufschluß über die Stereochemie des Ringes A. Es stellte sich heraus, daß der alicyclische Ring von α_2-Rhodomycinon (37) wie der von ß-Rhodomycinon (16) die in der Formel 13 wiedergegebene Struktur hat.



Abbild. 29. a) 100 MHz-NMR-Spektrum von α_2-Rhodomycinon in Pyridin-d
b) Spin-Entkopplung von H_{10}, c) Spin-Entkopplung von H_X

$J_{AX}+J_{BX}$ = 7 Hz ist wieder die Summe zweier kleiner Kopplungskonstanten, $J_{ae'}+J_{ee''}$, d.h. auch hier befindet sich H_X in quasi-äquatorialer und das OH an C-7 in quasi-axialer Stellung. Das Kopplungsschema im AB-Teil des ABX-Spektrums kommt bei α_2-Rhodomycinon deutlicher heraus, weil sich die geminalen H_8-Protonen in ihrer chemischen Verschiebung stärker unterscheiden. Das wird besonders gut sichtbar, wenn im Doppelresonanz-Experiment (Abbild. 29c) das X-Proton bestrahlt wird. In einem weiteren Experiment konnte U. Scheidegger durch Bestrahlen von H_{10} (Abbild. 29b) eine schwache "long range"-Kopplung zwischen einem äquatorialen H_8-Proton und dem quasi-axialen H_{10} nachweisen.

α-Rhodomycinon				ß-Rhodomycinon				α_2-Rhodomycinon				Zuordnung der Signale	
δ ppm	Int.	Form	J (Hz)	δ ppm	Int.	Form	J (Hz)	δ ppm	Int.	Form	J (Hz)		
1.34	3	T	J = 7.5	1.32	3	T	J = 7.5	1.34	3	T	J = 7.5	$-CH_2-C\underline{H}_3$	
2.22	2	M		2.17	2	M		2.21	2	M		Äthyl-$C\underline{H}_2$	
2.82	2	D	$\frac{1}{2}(J_{AX}+J_{BX})=8.2$	2.44	1	Q	J_{AB}= 14.0 J_{AX}= 4.0	2.42	1	Q	J_{AB}= 14.0 J_{AX}= 5.0	H_B	Ring$C\underline{H}_2$, C-8
				2.55	1	Q	J_{BX}= 2.0	2.71	1	Q	J_{BX}= 2.0	H_A	
5.46	1	S		5.44	1	S		5.50	1	S		H_{10}	HO-C-$\underline{H}$, C-10
5.81	1	T	$J_{AX}+J_{BX}$= 16.5	5.55	1	Q	$J_{AX}+J_{BX}$= 6.0	5.20	1	Q	$J_{AX}+J_{BX}$= 7.0	H_X	HO-C-$\underline{H}$, C-7
7.31	1	Q	$J_{1,2}$= 7.5	7.28	1	Q	$J_{1,2}$= 7.5	7.29	2	S		H_3	arom. C-$\underline{H}$, C-3
7.61	1	T	$J_{2,3}$= 8.5	7.58	1	T	$J_{2,3}$= 8.5					H_2	arom. C-$\underline{H}$, C-2
7.86	1	Q	$J_{1,3}$= 1.5	7.83	1	Q	$J_{1,3}$= 1.5	--				H_1	arom. C-$\underline{H}$, C-1
--				--				8.28	1	S		H_6	arom. C-$\underline{H}$, C-6

Tabelle 6: Kernresonanzabsorption von Anthracyclinonen bei 100 MHz in Pyridin-d_5, vgl. Abbild.8,9u.29
S = Singulett, D = Dublett, T = Triplett, Q = Quadruplett, M = Multiplett

4) Vergleich von α_2-Rhodomycinon und δ-Rhodomycinon

Nachdem für α_2-Rhodomycinon die Struktur 37 gesichert war, blieb noch zu erklären, weshalb die Anthracyclinone der Gruppe IV (37 und δ-Rhodomycinon, 37a) sich chromatographisch so stark von den "eigentlichen" Rhodomycinonen (Gruppe III), Pyrromycinonen (V) und Iso-rhodomycinonen (VI) unterscheiden, die ihrerseits bei gleichem Ring A die gleichen R_F-Werte haben (vgl. Tabelle 7). Die verringerte Wanderungsgeschwindigkeit der Rhodomycinone vom Typ IV führte H. Brockmann jr.[1] beim δ-Rhodomycinon (37a) darauf zurück, daß die aliphatische Hydroxygruppe an C-7 in IV im Gegensatz zu der in III, V und VI keine Wasserstoffbrücke mit einer peri-ständigen phenolischen Hydroxygruppe bilden kann.

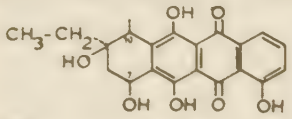
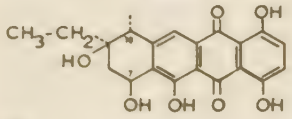
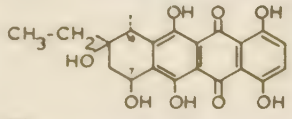
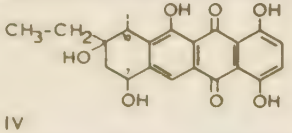
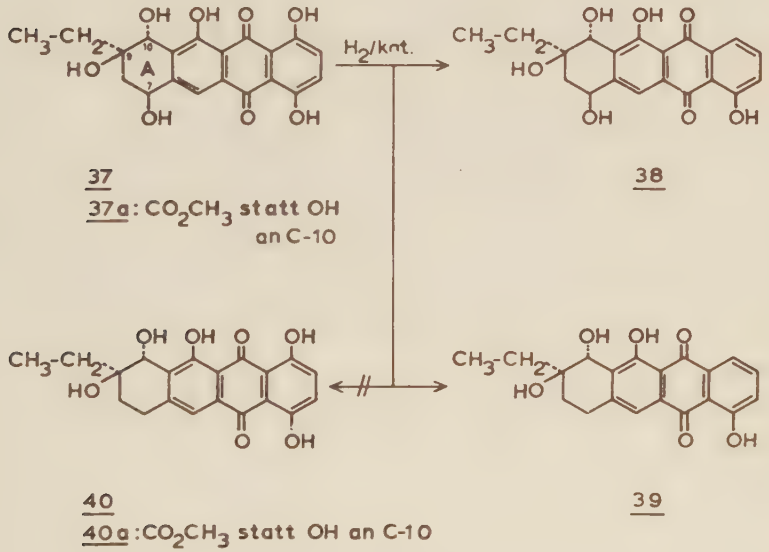
	OH an C-10		CO_2CH_3 an C-10	
Chromatographische Systeme wie in Tab. 4	1	2	1	2
 III	β-Rhodomycinon		ε-Rhodomycinon	
	0.26	0.36	0.69	0.73
 V			ε-Pyrromycinon	
	--	--	0.69	0.73
 VI	β-Iso-rhodo-mycinon		ε-Iso-rhodo-mycinon	
	0.26	0.36	0.69	0.73
 IV	α_2-Rhodomycinon		δ-Rhodomycinon	
	0.18	0.24	0.45	0.63

Tabelle 7: Vergleich der R_F-Werte von α_2- und δ-Rhodomycinon.

Eine weitere Analogie im Verhalten von α_2-Rhodomycinon (37) und δ-Rhodomycinon (37a) zeigte sich bei der Hydrierung. H. Brockmann jr.[1] erhielt bei dem Versuch, 37a durch hydrogenolytische Abspaltung des C-7-Hydroxyls in 40a zu überführen, nur gelbe Produkte. Die katalytischen Hydrierung des α_2-Rhodomycinons (37) lieferte statt des gesuchten 7-Desoxy-α_2-rhodomycinons (40) zwei gelbe Anthracyclinone (38 und 39), die auch aus natürlichen Anthracyclinon-Gemischen isoliert wurden.



37

37a: CO_2CH_3 statt OH an C-10

38

40

40a: CO_2CH_3 statt OH an C-10

39

α_2-Rhodomycinon wurde nur in solchen Streptomyces-Kulturen gefunden, die neben ß-Rhodomycinon auch viel ß-Iso-rhodomycinon enthalten. Diese Beobachtung spricht dafür, daß in der Biogenese des α_2-Rhodomycinons ein ähnlicher Weg beschritten wird, wie ihn H. Brockmann jr.[1] für die Bildung von δ-Rhodomycinon vorgeschlagen hat.

5) α_2-Rhodomycinon-Chloroform-Gel

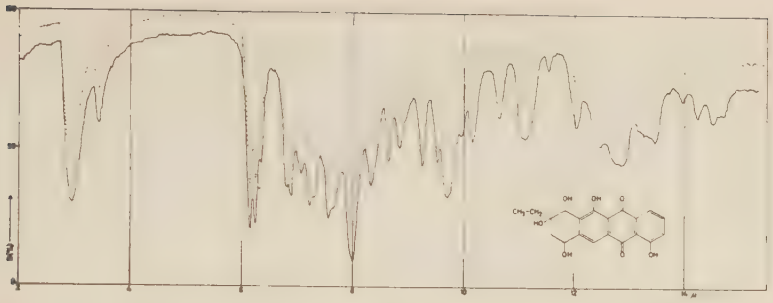
α_2-Rhodomycinon (37) hat die bei anderen Anthracyclinonen unbekannte Eigenschaft, mit größeren Mengen Chloroform stabile Gele zu bilden. Dabei wird offenbar ein bestimmtes Mengenverhältnis eingehalten. Ließ man eine warme α_2-Rhodomycinon-Lösung, die etwas mehr Chloroform enthielt, als im Gel gebunden werden kann, erkalten, so fand sich im unteren Teil des Gefäßes das rote, klar durchsichtige Gel, darüber eine fast farblose Chloroformschicht, die man abgießen konnte. Enthielt die Lösung zu wenig Chloroform, dann entstand ein inhomogenes Gel, das von schleierähnlichen, dichteren Bereichen durchzogen war.

Frisch überschichtetes Chloroform wurde von dem Gel im Verlauf einer Woche schwach gelbrot angefärbt. Nur durch längeres Kochen mit einem mehrfachen Überschuß an Chloroform konnte das Gel wieder in eine filtrierbare Lösung übergeführt werden. Ließ man es in einem offenen Erlenmeyerkolben stehen und austrocknen, so bildete sich am Ende eine ziemlich feste, dünne Haut, die etwa in der Höhe der ehemaligen Oberfläche an der Gefäßwand klebte. Beim Abdestillieren des Chloroforms im Rotationsverdampfer bildeten sich ungleichmäßig verteilte, fädige Strukturen an der Wand des rotierenden Kolbens.

10 mg α_2-Rhodomycinon können 15 ml Chloroform binden, das entspricht einem Molverhältnis von 1:6620. Das Gel enthält nur 0.045% Trockenmasse.

6) Hydrierung von α_2-Rhodomycinon; α-Citromycinon und γ-Citromycinon

Wie schon erwähnt, gelang es nicht, α_2-Rhodomycinon (37) in sein 7-Desoxy-Derivat (40) zu überführen. Statt dessen lieferte die katalytische Hydrierung neben 50% unverändertem Ausgangsmaterial zwei gelbe Produkte, die in ihren R_F-Werten (Systeme wie in Tab. 4) und Elektronenspektren mit α-Citromycinon (38) und γ-Citromycinon (39) übereinstimmten. α-Citromycinon (38) und das langsamer wandernde gelbe Hydrierungsprodukt von 37 haben identische IR-Spektren (Abbild. 30). Von γ-Citromycinon konnte wegen der geringen Ausbeute kein IR-Spektrum gemessen werden.



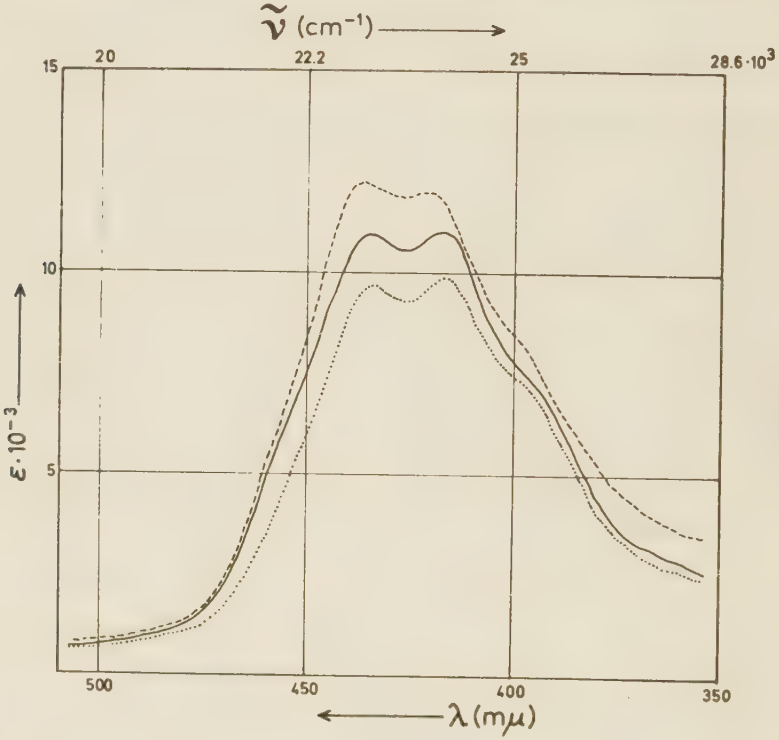
Abbild. 30. IR-Spektren von α-Citromycinon in KBr:
——— aus natürlichem Gemisch, ----- aus α_2-Rhodomycinon

α-Citromycinon (38) und γ-Citromycinon (39) sind, wie ein Vergleich der Elektronenspektren (Abbild. 31) und der Pyroboracetat-Reaktionen zeigte, im Gegensatz zu β_1-Citromycinon[6] (Tab. 1, Ie) Derivate des 1.5-Dihydroxy-anthrachinons (Anthrarufin) und bilden daher eine neue Gruppe (Tab. 1, II) im System der Anthracyclinone. Der Unterschied zwischen I und II ist schon im Dünnschichtchromatogramm zu erkennen: α-, γ- und β_1-Citromycinon wandern auf Oxalsäure-Kieselgel G-Platten als einheitlich gelbe Flecken, die sich jedoch im UV-Licht unterscheiden. α- und γ-Citromycinon zeigen gelbrote, β_1-Citromycinon gelbe Fluoreszenz. Die R_F-Werte der Anthracyclinone mit nur zwei phenolischen Hydroxygruppen sind an $NaHCO_3$-Kieselgel in Fortsetzung der Reihe Iso-rhodomycinone(4 phenol. OH) - Rhodomycinone(3 phenol. OH) bei gleichem Ring A vergrößert.

Daß bei der Umwandlung von α_2-Rhodomycinon (37) in α-Citromycinon (38) der Ring A intakt blieb, zeigt das in allen Spitzen um 16 ME verschobene, sonst aber völlig analoge Massenspektrum (Abbild. 41 u. Tab. 8) des α-Citromycinons. α-Citromycinon hat außerdem - im Gegensatz zu γ-Citromycinon - die Fähigkeit des α_2-Rhodomycinons behalten, mit Chloroform ein Gel zu bilden.

Für den Strukturbeweis des γ-Citromycinons (39), dessen Anthrachinon-System, wie schon gesagt, mit dem von α-Citromycinon (38) übereinstimmt, konnte wegen der sehr kleinen Menge nur das Massenspektrum (Abbild. 49 u. Tab. 9) herangezogen werden. Danach ist γ-Citromycinon um ein O-Atom kleiner als 38 und zwar fehlt

ihm, wie das Retro-Diels-Alder-Fragment der Masse 282 beweist, eine zum Anthrachinon-Kern α-ständige Hydroxygruppe. Ob das übriggebliebene OH tatsächlich, wie die Formel 39 in Analogie zu γ-Rhodomycinon (18) angibt, an C-10 steht, ist nicht erwiesen. Die relativ große Intensität der M-36-Spitze ($M-2H_2O$) im Massenspektrum ließe sich eher durch die Stellung der OH-Gruppe an C-7 erklären.



Abbild. 31. Elektronenspektren in Cyclohexan:
——— α-Citromycinon (λ_{max} 436, 418 mμ)
----- γ-Citromycinon (λ_{max} 438, 421 mμ)
····· 1.5-Dihydroxy-anthrachinon (λ_{max} 436, 418 mμ)

VIII. ß-Iso-rhodomycinon und seine Derivate

1) Trennung von Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemischen

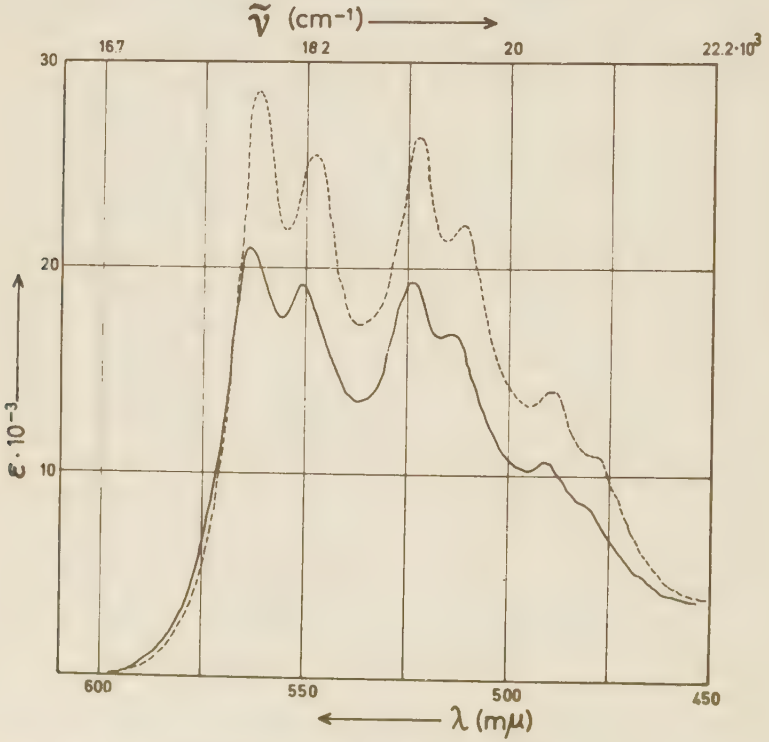
Da Rhodomycinone und Iso-rhodomycinone mit dem gleichen griechischen Buchstaben (d.h. gleichem Ring A) sich in den üblichen chromatographischen Systemen (Papierchromatogramm, Zellulose- oder Kieselgel-Säulen) gar nicht oder nur unvollkommen trennen ließen und bisher keine Str. purpurascens-Stämme gefunden wurden, die ausschließlich Iso-rhodomycinon-Glykoside bzw. Iso-rhodomycinone bilden, war die Gewinnung reiner Iso-rhodomycinone aus komplexen Anthracyclinon-Gemischen besonders schwierig.

In seiner Dissertation schlug H. Brockmann jr.[5] folgendes Verfahren vor: 1. Zerlegung des Gemisches in die Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Paare an Zellulosepulver, System Benzol/Ligroin/Eisessig/Wasser (2:8:10:1), 2. Trennung der einzelnen Paare an Polyamid DC (Woelm), System Methanol/7-proz. wäßr. Pyridin (2:1). Auf dem gleichen Wege erhielt W. Rode[7] erstmals 90 mg reines ß-Iso-rhodomycinon. Einfacher und angenehmer (weil weder Eisessig noch Pyridin benutzt werden) gelingt die Trennung an feinem Kieselgel (Merck, Korngröße unter 0.08 mm): 1. Zerlegung des Gemisches in die Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Paare an Oxalsäure-Kieselgel mit Chloroform/Aceton (10:1). Die Trennschärfe ist wesentlich besser als an Zellulose, was bei komplizierten Anthracyclinon-Gemischen besonders wichtig ist. 2. Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Trennung der einzelnen Paare an $NaHCO_3$-Kieselgel mit Chloroform/Aceton (1:1), wobei das Rhodomycinon die untere, rote (γ-) oder rotviolette (ß-), das Iso-rhodomycinon die obere, blauviolette Zone bildete. Auf diese Weise konnte ich weitere 300 mg ß-Iso-rhodomycinon sowie erstmals 3 mg γ-Iso-rhodomycinon gewinnen.

2) Konstitution des ß-Iso-rhodomycinons

ß-Iso-rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform sehr langsam in dunkelroten Nädelchen. Seine blaustichig rote Chloroformlösung zeigt das für Iso-rhodomycinone charakteristische Elektronenspektrum (Abbild. 32) des 1.4.5.8-Tetrahydroxy-anthrachinons (41). Die C,H-Werte und das massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Gew. 402 ergeben die Bruttoformel $C_{21}H_{18}O_9$ (402.4), die nur um ein

O-Atom größer ist als die von ß-Rhodomycinon (16). Wie dieses zeigt ß-Iso-rhodomycinon im IR-Spektrum (Abbild. 33) keine Estercarbonylbande und enthält demnach im Gegensatz zu ε-Iso-rhodomycinon (Tab. 1, VIi)[30] keine Carbomethoxygruppe. Nach diesen Befunden und wegen der Bildung eines chromatogrphischen Paares mit ß-Rhodomycinon war anzunehmen, daß ß-Iso-rhodomycinon sich von ß-Rhodomycinon (16) - so wie ε-Iso-rhodomycinon (VIi) von ε-Rhodomycinon (IIIi)[10] - lediglich durch den Mehrgehalt einer zum

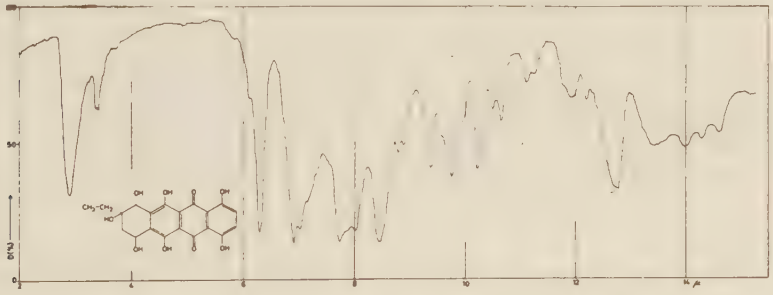


Abbild.32. Elektronenspektren in Chloroform:

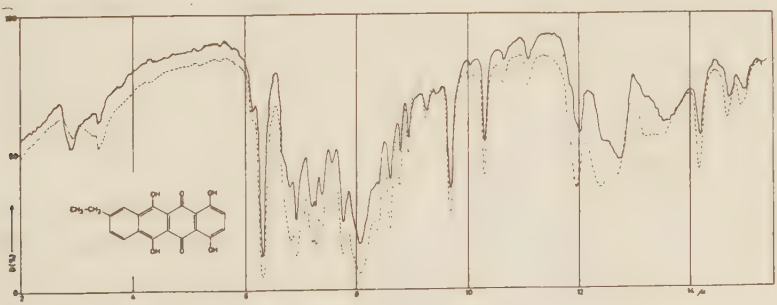
——— ß-Iso-rhodomycinon (λ_{max} 564, 552, 525, 514, 491 mμ)

------ 1.4.5.8-Tetrahydroxy-anthrachinon (λ_{max} 562, 548, 523, 511, 488 mμ)

Chinonsauerstoff α-ständigen Hydroxygruppe unterscheidet und somit die Konstitution 42 hat. Die Bestätigung brachten folgende Befunde. Bei der Behandlung mit starken Säuren reagierte ß-Iso-rhodomycinon (42) in gleicher Weise wie ß-Rhodomycinon (16)(s. Seite 11). Erhitzen von 42 mit Bromwasserstoffsäure/Eisessig gab ein Reaktionsprodukt, das bei der Chromatographie an Kieselgel G mit Chloroform/Aceton (10:1) eine breite, blauviolette Hauptzone (I) und darüberliegend eine schmale, tiefblaue Zone (II) bildete. Der Inhaltsstoff von I, dunkelrote Prismen, hatte laut Massenspektrum (Abbild. 62) die Bruttoformel $C_{20}H_{14}O_6$ (350.2), stimmte im Elektronenspektrum, IR-Spektrum (Abbild. 34) und R_F-Werten mit 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)[31] überein und hat demnach die Konstitution 43.

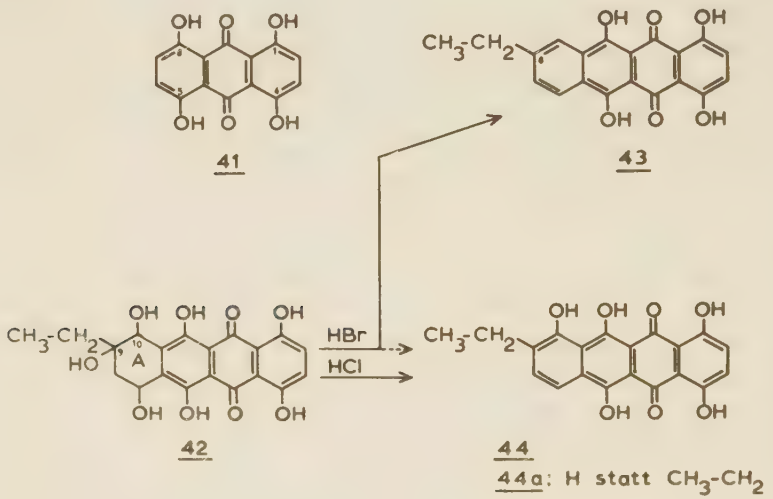


Abbild. 33. IR-Spektrum von ß-Iso-rhodomycinon in KBr.



Abbild. 34. IR-Spektrum von ß-Iso-rhodomycinon-HBr-Produkt (———) und 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (-----) in KBr.

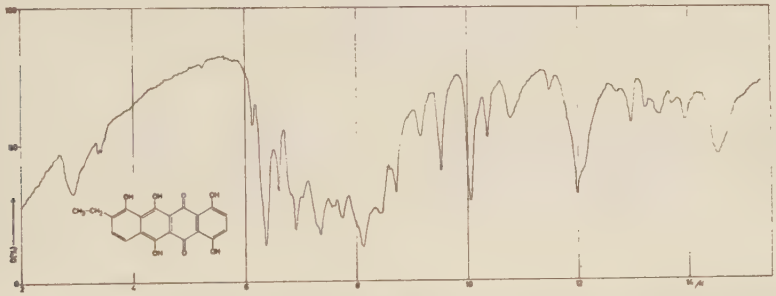
Damit war bewiesen, daß im ß-Iso-rhodomycinon der alicyclische Ring A 1. linear an den Chromophor 41 anelliert ist und 2. wie in 16 außer einer ß-ständigen Äthylgruppe drei Hydroxygruppen trägt, von denen eine reduktiv und zwei durch ß-Eliminierung als Wasser abgespalten werden[11].



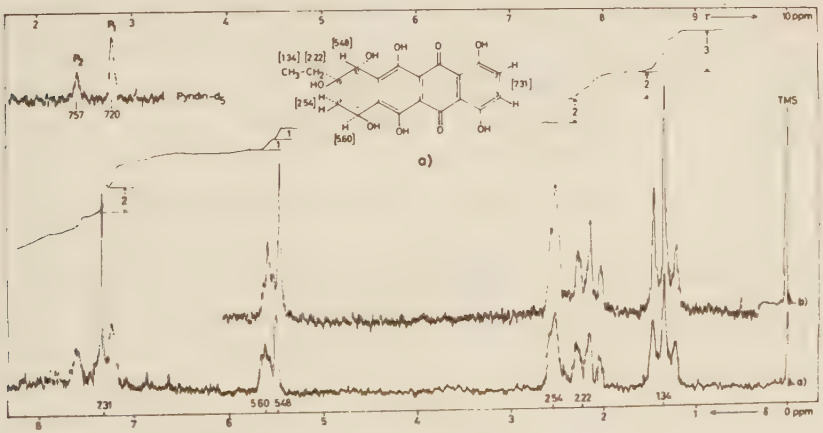
Zone II enthielt, wie das Massenspektrum ergab (Abbild. 64), die Bisanhydro-Verbindung $C_{20}H_{14}O_7$ (366.3). Sie wurde, wie zu erwarten, zum Hauptprodukt, wenn man zur Eliminierung eine nicht reduzierende Säure verwendete und ß-Iso-rhodomycinon z.B. mit Salzsäure/Eisessig erhitzte.

Über die Stellung der an Ring A verbliebenen Hydroxygruppe des Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinons (44) gibt das Elektronenspektrum Auskunft: die charakteristische Absorptionskurve des Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinons in Chloroform ist in ihrer Gestalt deckungsgleich mit der von 44a. Die langwelligen Maxima sind jedoch gegen die von 44a um 5 mμ nach Rot verschoben. Den gleichen Effekt bewirkt auch die Äthylgruppe des Bisanhydro-ß-rhodomycinons (5a)

durch ihre Nachbarstellung zu einem bathochromen Hydroxyl an C-10. Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinon hat demnach die Konstitution 44. Daraus folgt, daß ß-Iso-rhodomycinon an C-10 eine Hydroxygruppe trägt. Die Stellung der beiden anderen, zu Ring A gehörenden OH-Gruppen ergibt sich aus dem bei 60 MHz in Pyridin-d_5 gemessenen NMR-Spektrum (Abbild.36a) des ß-Iso-rhodomycinons. Es stimmt in den Signalen der Ring A-Protonen völlig mit dem NMR-Spektrum des ß-Rhodomycinons überein (Abbild. 36b). Die Zuordnung ist aus Tabelle 5 zu ersehen.



Abbild. 35. IR-Spektrum von Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinon in KBr.



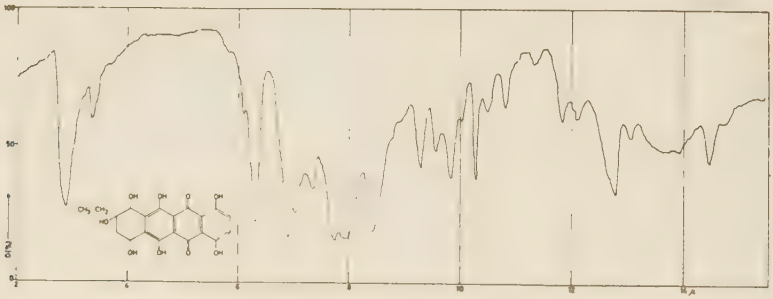
Abbild. 36. 60 MHz-NMR-Spektren in Pyridin-d_5:
a) ß-Iso-rhodomycinon,
b) ß-Rhodomycinon (ohne aromat. Protonen).

Auch das Massenspektrum (Abbild. 45 u. Tab. 8) bestätigte die Konstitution 42 für ß-Iso-rhodomycinon.

3) Konfiguration und Konformation des ß-Iso-rhodomycinons

α-Iso-rhodomycinon aus ß-Iso-rhodomycinon

Bisher wurde ß-Iso-rhodomycinon (42) nur mit ß-Rhodomycinon (16) verglichen und die Übereinstimmung in der Konstitution von Ring A festgestellt. Die gleiche Konstitution von Ring A liegt aber auch beim α-Rhodomycinon (17) vor, jedoch ist das NMR-Spektrum von 17, auch wenn es bei 60 MHz gemessen wurde (Tab. 5) so charakteristisch verschieden, daß man ß-Iso-rhodomycinon zweifellos die hinsichtlich der Stereochemie an Ring A (13) mit ß-Rhodomycinon (16) übereinstimmende Struktur 45 zuschreiben kann. Damit haben wir ein weiteres Beispiel für die Regel, daß die Partner eines chromatographischen Paares den gleichen Ring A besitzen.



Abbild. 37. IR-Spektrum von α-Iso-rhodomycinon in KBr.

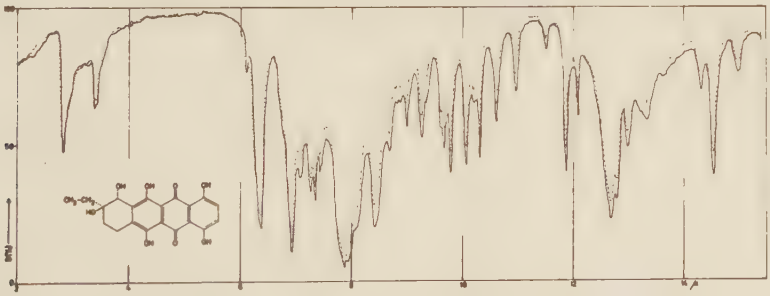
Ob ß-Iso-rhodomycinon und ß-Rhodomycinon die gleiche absolute Konfiguration haben, kann erst entschieden werden, wenn die ZD- und ORD(=optische Rotationsdispersion)-Kurven von ß-Iso-rhodomycinon vorliegen.

Ein Iso-rhodomycinon mit dem R_F-Wert des α-Rhodomycinons konnte ich in den mir vorliegenden Gemischen nur in Spuren nachweisen. Wurde jedoch ß-Iso-rhodomycinon in Trifluoressigsäure gelöst und das nach 17 Stdn. in Chloroform aufgenommene Reaktionsgemisch an Oxalsäure-Kieselgel getrennt, so konnte außer

ß-Iso-rhodomycinon-trifluoracetat und unverändertem ß-Iso-rhodomycinon ein in Lösung ebenfalls blaustichig rotes Produkt isoliert werden, das im Papierchromatogramm und im sauren Dünnschichtchromatogramm die gleichen R_F-Werte wie α-Rhodomycinon hatte. Verseifung des Trifluoracetates mit $NaHCO_3$ lieferte ß-Iso-rhodomycinon und in kleiner Menge das oben erwähnte Produkt, das seinen R_F-Werten nach nur α-Iso-rhodomycinon (46)sein kann. Sein Elektronenspektrum gleicht dem von ß-Iso-rhodomycinon (Abbild. 32). Für die quasi-äquatoriale Stellung der OH-Gruppe an C-7 (wie in 14) spricht die im Vergleich zu ß-Iso-rhodomycinon um 10 mμ kürzerwellige Absorption des α-Iso-rhodomycinons in Piperidin (vgl. Tab. 3).

4) Hydrierung von ß-Iso-rhodomycinon; γ-Iso-rhodomycinon und "156/2"

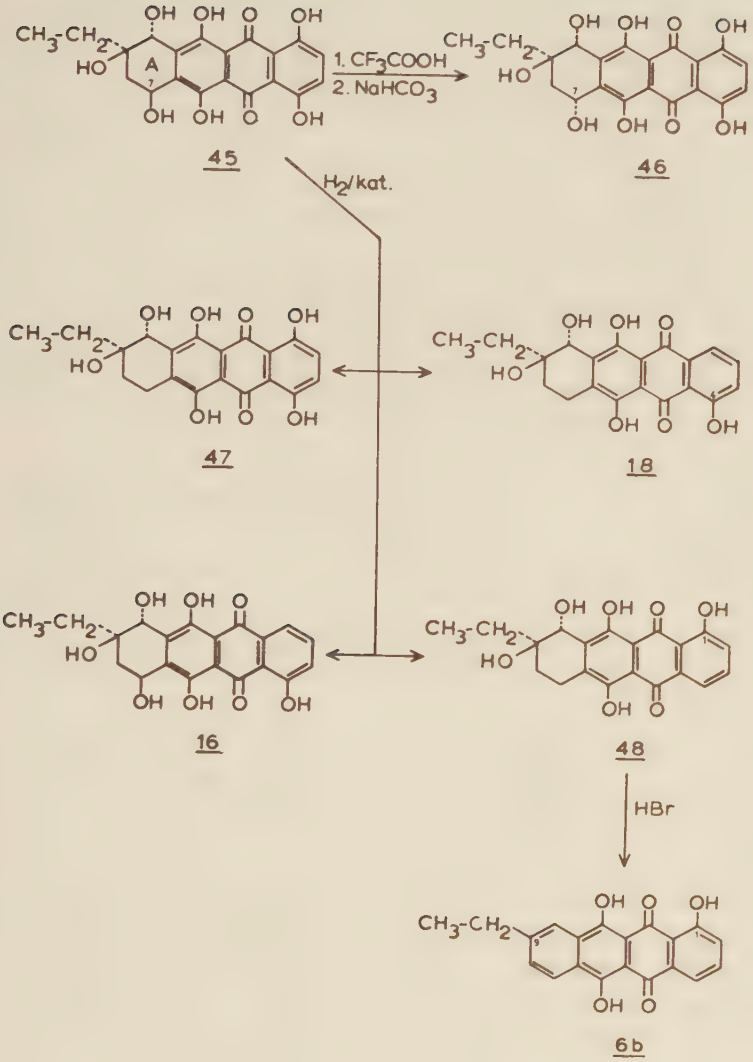
Die unter den gleichen Bedingungen wie bei ß-Rhodomycinon[11] durchgeführte katalytische Hydrierung von ß-Iso-rhodomycinon (45) lieferte γ-Iso-rhodomycinon, γ-Rhodomycinon (18), ß-Rhodomycinon (16) und "156/2", ein Isomeres von 18 in etwa gleichen Mengen. Eine derartige Reduktion phenolischer Hydroxygruppen wurde bisher nur bei der Hydrierung von $α_2$-Rhodomycinon (37)(s. Seite 55), nicht aber bei Rhodomycinonen der Gruppe III beobachtet.
Die Isolierung von γ-Iso-rhodomycinon aus natürlichen Anthracyclinon-Gemischen wurde eingangs erwähnt. Natives und durch Hydrierung von 45 gewonnenes γ-Iso-rhodomycinon hatten identische IR-Spektren (Abbild. 38).



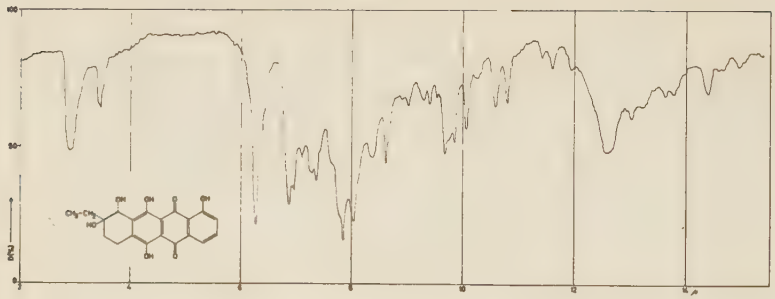
Abbild. 38. IR-Spektren von γ-Iso-rhodomycinon in KBr:
(————) aus natürlichem Gemisch,
(------) aus ß-Iso-rhodomycinon.

γ-Iso-rhodomycinon zeigt das gleiche Elektronenspektrum wie ß-Iso-rhodomycinon (Abbild. 31). Seine R_F-Werte (vgl. Tab. 4) im Papier- und Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel) gleichen denen von γ-Rhodomycinon (18).
Das Massenspektrum (Abbild 53 u. Tab. 9) von γ-Iso-rhodomycinon ergibt eine Bruttoformel $C_{20}H_{18}O_8$ (386.4), die um ein O-Atom kleiner ist als die von ß-Iso-rhodomycinon. Ferner beweist das bei der Retro-Diels-Alder-Reaktion entstehende Bruchstück der Masse 314 das Fehlen einer zum Anthrachinon-Ringsystem α-ständigen OH-Gruppe. Die Absorptionsmaxima des γ-Iso-rhodomycinons in Piperidin (vgl. Tab. 3) liegen um 10 mμ kürzerwellig als die des ß-Iso-rhodomycinons, woraus hervorgeht, daß γ-Iso-rhodomycinon ebenso wie γ-Rhodomycinon (18)keine C-7-Hydroxygruppe mehr besitzt und daher die Struktur 46 hat.

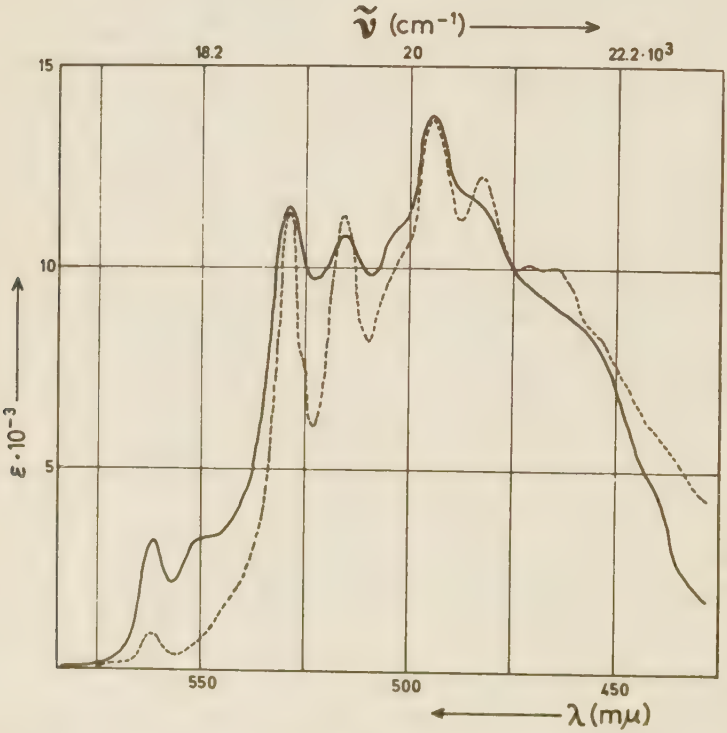
Das vierte Hydrierungsprodukt des ß-Iso-rhodomycinons (45), nach seiner Fraktionsnummer bei der ersten Isolierung "156/2" genannt, war mit keinem bekannten Anthracyclinon identisch. Es hat im Papierchromatogramm und im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel) die gleichen R_F-Werte wie γ-Rhodomycinon. Farbe und Fluoreszenz der Chromatogrammzonen von "156/2" tendieren stärker nach Rot als bei γ-Rhodomycinon. An $NaHCO_3$-Kieselgel wanderte "156/2" als blaustichig rote Zone zwischen γ-Rhodomycinon (rot) und γ-Iso-rhodomycinon (blauviolett) und konnte so isoliert werden. Es kristallisierte in feinen, roten Nadeln aus Chloroform. Das Massenspektrum (Abbild. 52 u. Tab. 9) zeigt, daß "156/2" mit γ-Rhodomycinon (18) isomer ist und wie dieses nur eine zum aromatischen System α-ständige OH-Gruppe an seinem alicyclischen Sechsring trägt.
Das chromatographische Verhalten von "156/2" läßt vermuten, daß hier der gleiche Ring A wie in γ-Rhodomycinon (18) vorliegt und die Isomeren sich nur in der Stellung der α-Hydroxygruppenam Anthrachinon-Teil unterscheiden.
"156/2" wird durch sein Elektronenspektrum (Abbild. 40) als Derivat des 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinons (4) charakterisiert, wobei die im Vergleich zu 4 erhöhte Extinktion im langwelligen Teil der Absorptionskurve auffällt. Über die Art der Verknüpfung des Ringes A mit dem Chromophor 4 gibt das HBr-Produkt Auskunft: kurzes Er-



45 46 47 18 16 48 6b



Abbild. 39. IR-Spektrum von "156/2" in KBr.



Abbild. 40. Elektronenspektren in Cyclohexan:

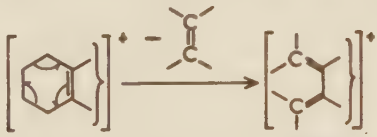
——— "156/2" (λ_{max} 562, 529, 516, 495 mμ)

----- 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon (λ_{max} 562, 529, 516, 495, 483 mμ)

hitzen in Bromwasserstoffsäure/Eisessig verwandelte "156/2" in sein Bisanhydro-Produkt, das im Elektronenspektrum mit 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12) (33) übereinstimmte. Damit war gezeigt, daß bei "156/2" und γ-Rhodomycinon der gleiche Ring A mit dem gleichen Chromophor (4) in 2.3-Stellung (s. Seite 10) verknüpft ist. "156/2" kann demnach nur die Struktur 48 haben und sein HBr-Produkt muß mit 1.6.11-Trihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6b) identisch sein.
"156/2" (48) und γ-Rhodomycinon (18) verhalten sich ähnlich zueinander wie δ-Rhodomycinon (Tab. 1, IVi) und ε-Pyrromycinon (Vi). "156/2" gehört also zu einer hypothetischen Gruppe von Anthracyclinonen, die durch "umgekehrte" 2.3-Verknüpfung von 1.4.5-Trihydroxy-anthrachinon (4) mit dem jeweiligen Ring A gebildet werden. Natürliche Anthracyclinone dieses Typs hat man bisher nicht gefunden.

IX. Massenspektren der Anthracyclinone

Moleküle mit einem sechsgliedrigen Ring, der eine Doppelbindung enthält, zerfallen unter Elektronenbeschuß im Massenspektrometer in charakteristischer Weise[32]. Dabei kann die Doppelbindung ebenso gut einem aromatischen Ringsystem angehören.



Bei der Fragmentierung, die das massenspektrometrische Äquivalent einer Retro-Diels-Alder-Reaktion darstellt, entstehen zwei ungesättigte Bruchstücke, deren Intensität 1. von der Stabilisierungsmöglichkeit der positiven Ladung und 2. von der Substitution abhängt.
Bei der Massenspektrometrie der Anthracyclinone, die keine Methoxycarbonylgruppe enthalten, ist der Retro-Diels-Alder-Zerfall eine Schlüsselreaktion[33], die das Fragment RDA fast immer als intensivstes Bruchstück liefert. RDA entsteht aus dem Molekül-Ion (M^+) unter Verlust der Ring-C-Atome 8 und 9 samt ihren Substituenten,

d.h. man kann aus der MZ von RDA auf die Art und Stellung der Substituenten am Ring A schließen.
Die Aromatisierungsprodukte der Anthracyclinone zeigen dagegen sehr einfache Massenspektren. Lediglich die Äthyltetracenchinone verlieren ein Methylradikal (M-15-Spitze).
Das massenspektrometrische Verhalten der Anthracyclinone ohne Methoxycarbonylgruppe und einiger Derivate ist in dem folgenden Abschnitt zusammenfassend dargestellt; Tabellen 8, 9 und 10 sowie Abbild. 41 - 66.

	M^+		$-H_2O$ M-18		$-2H_2O$ M-36		RDA $-C_4H_8O$ M-72		$-H_2O$ $-C_2H_5-CO$ M-75		RDA-H_2O $-C_4H_{10}O_2$ M-90	
	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
a) α-Citromycinon	370	6	352	85	334	3	298	63	295	100	280	64
α_2-Rhodomycinon	386	6	368	52	350	4	298	40	311	100	296	42
α-Rhodomycinon	386	24	368	48	350	51	314	100	311	39	296	72
ß-Rhodomycinon	386	20	368	66	350	47	314	100	311	74	296	60
ß-Iso-rhodomycinon	402	28	384	89	366	85	330	100	327	96	312	85
b)							$-C_3H_6O$ M-58		$-H_2O$ $-CH_3-CO$ M-61		$-C_3H_8O_2$ M-76	
α_1-Rhodomycinon	372	22	354	67	336	61	314	100	311	62	296	63
c)							$-C_5H_{10}O$ M-86		$-H_2O$ $-C_3H_7-CO$ M-89		$-C_5H_{12}O_2$ M-104	
α_3-Rhodomycinon	400	14	382	49	364	50	314	100	311	50	296	71

Tabelle 8: Massenspektrometrie der Anthracyclinone mit zwei OH-Gruppe in Benzyl-Stellung (an C-7 und C-10), vgl. Abbild. 41 - 47

a)

M $\xrightarrow{-e^-}$ $[M]^+$ $\xrightarrow{-C_5H_{10}O_2}$ $[M-72]^+$

M^+

m/e 370 (2 phenol.OH)

m/e 386 (3 phenol.OH)

m/e 402 (4 phenol.OH)

b)

M $\xrightarrow{-e^-}$ $[M]^+$ $\xrightarrow{-C_4H_8O_2}$ $[M-58]^+$

M^+

m/e 372 (3 phenol.OH)

RDA

m/e 298 (2 phenol.OH)

m/e 314 (3 phenol.OH)

m/e 330 (4 phenol.OH)

$[M-86]^+$

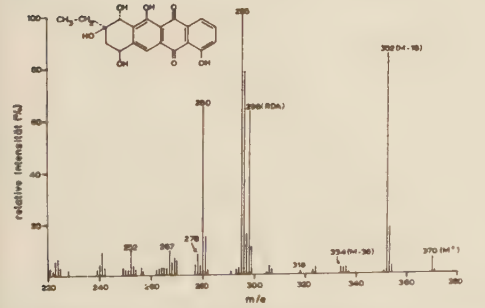
c)

M $\xrightarrow{-e^-}$ $[M]^+$ $\xrightarrow{-C_6H_{12}O_2}$ $[M-86]^+$

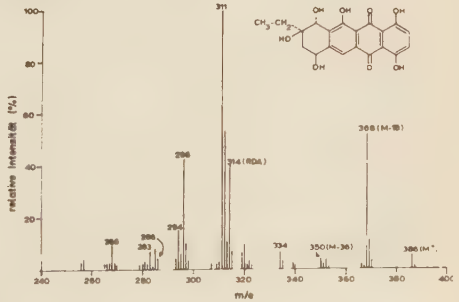
M^+

m/e 400 (3 phenol.OH)

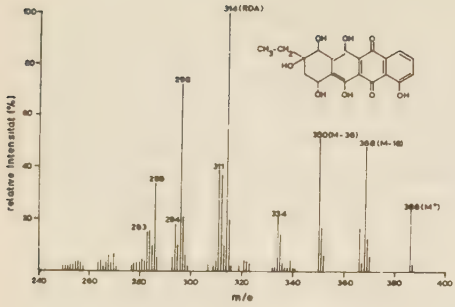
Retro-Diels-Alder-Reaktion, vgl. Tabelle 8 und Abbild. 41-47.



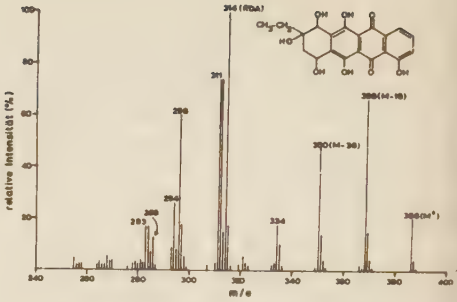
Abbild. 41: α-Citromycinon



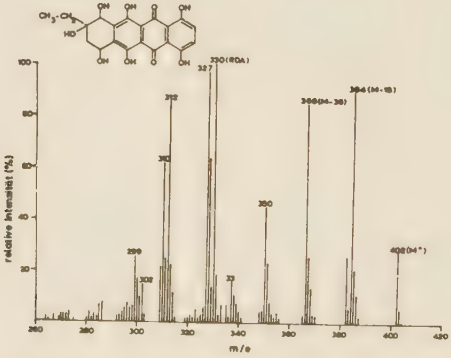
Abbild. 42: α_2-Rhodomycinon



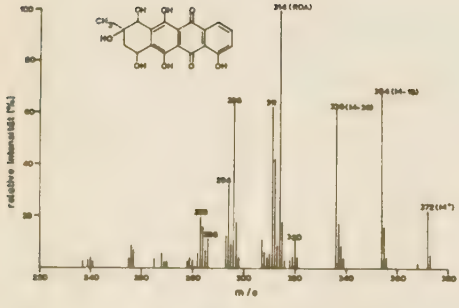
Abbild. 43: α-Rhodomycinon



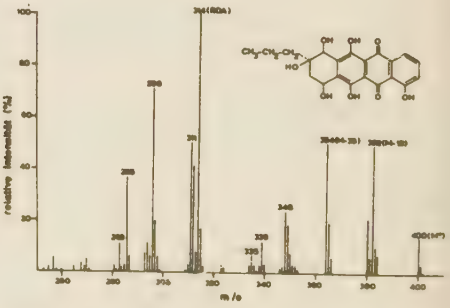
Abbild. 44: ß-Rhodomycinon



Abbild. 45: ß-Iso-rhodomycinon



Abbild. 46: α_1-Rhodomycinon

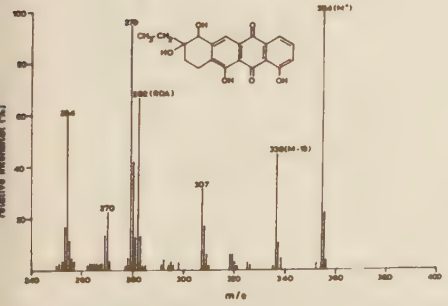


Abbild. 47: α_3-Rhodomycinon

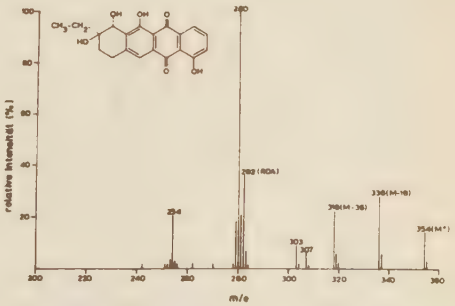
	M^+		$-H_2O$ M-18		$-H_2O-C_2H_5$ M-47		RDA $-C_4H_8O$ M-72		$-H_2O$ $-C_2H_5-CO$ M-75		RDA $-CO$ $-C_5H_8O_2$ M-100	
	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
a) β_1-Citromycinon	354	100	336	45	307	32	282	66	279	95	254	60
γ-Citromycinon	354	14	336	28	307	6	282	36	279	18	254	20
γ-Rhodomycinon	370	83	352	33	323	16*)	298	54	295	56	270	100
10-epi-γ-Rhodomycinon	370	71	352	35	323	19	298	47	295	55	270	100
156/2	370	52	352	12	323	16	298	59	295	59	270	100
γ-Iso-rhodomycinon	386	98	368	33	339	28	314	53	311	80	286	100
b)					$-H_2O-CH_3$ M-33		$-C_3H_6O$ M-58		$-H_2O$ $-CH_3-CO$ M-61		$-C_4H_6O_2$ M-86	
β_1-Rhodomycinon	356	61	338	15	323	4	298	36	295	51	270	100

Tabelle 9: Massenspektrometrie der Anthracyclinone mit einer OH-Gruppe in Benzyl-Stellung (an C-10), vgl. Abbild. 48 - 54.

*) Wie das Hochauflösungsspektrum (AEI MS 9) von γ-Rhodomycinon zeigte, entsteht ein Bruchstück M-47 auch durch Abspaltung von CHO aus dem Anhydro-Fragment. In gleicher Weise dürften alle Anthracyclinone zerfallen, die in der Konstitution von Ring A mit γ-Rhodomycinon übereinstimmen. Auch β_1-Rhodomycinon liefert ein Fragment M-47(MZ 309, rel.Int. 9%), das in diesem Fall jedoch ausschließlich auf den Verlust von CHO aus dem Anhydro-Bruchstück zurückzuführen ist.

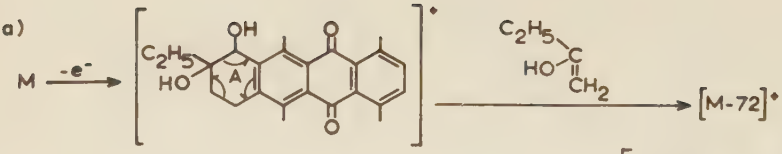


Abbild. 48: β_1-Citromycinon



Abbild. 49: γ-Citromycinon

a)

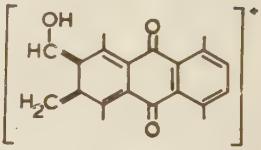


M+

m/e 354 (2 phenol.OH)

m/e 370 (3 phenol.OH)

m/e 386 (4 phenol.OH)



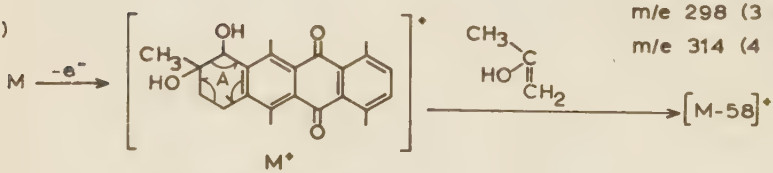
RDA

m/e 282 (2 phenol.OH)

m/e 298 (3 phenol.OH)

m/e 314 (4 phenol.OH)

b)



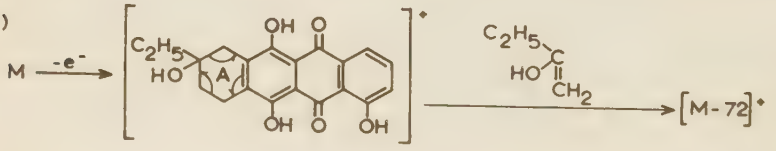
M+

m/e 356 (3 phenol.OH)

Retro-Diels-Alder-Reaktion, vgl. Tabelle 9 und Abbild. 48-54.

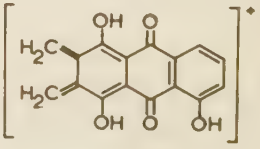
---

a)



M+

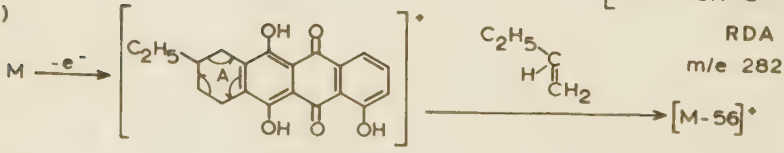
m/e 354



RDA

m/e 282

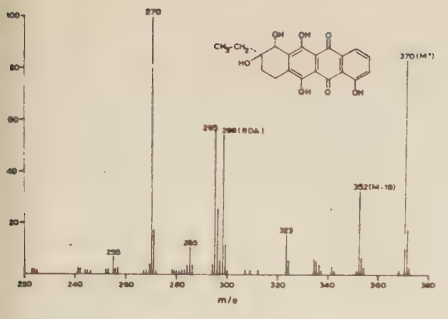
b)



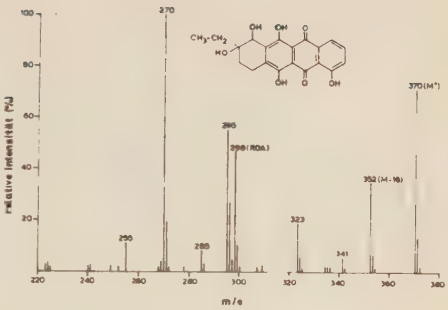
M+

m/e 338

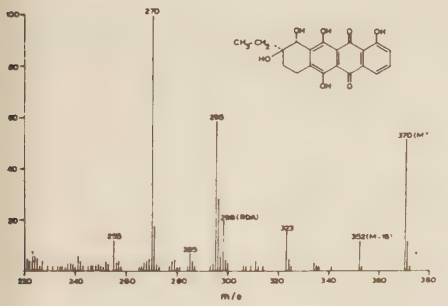
Retro-Diels-Alder-Reaktion, vgl. Tabelle 10 und Abbild. 55 u. 56.



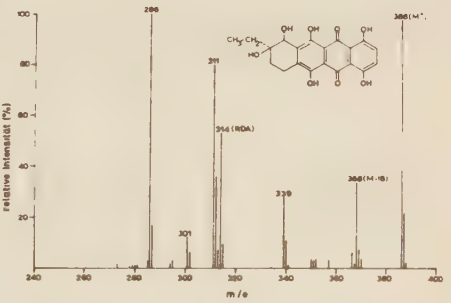
Abbild. 50: γ-Rhodomycinon



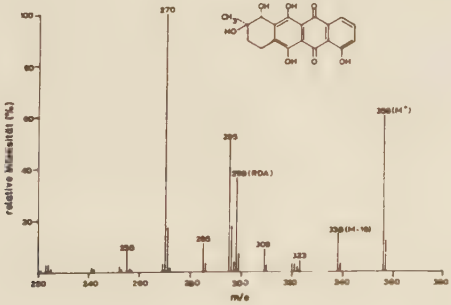
Abbild. 51: 10-epi-γ-Rhodomycinon



Abbild. 52: "156/2"



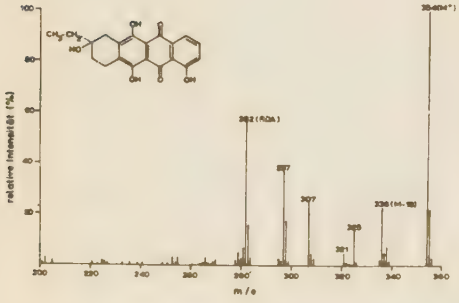
Abbild. 53: γ-Iso-rhodomycinon



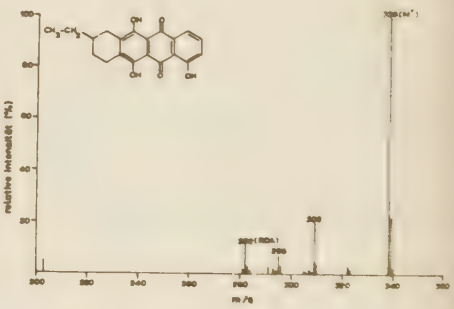
Abbild. 54: β_1-Rhodomycinon

	M^+		$-H_2O$ M-18		$-C_2H_5$ M-29		$-H_2O-C_2H_5$ M-47		$-C_2H_5-CO$ M-57		RDA $-C_4H_8O$ M-72	
	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%	m/e	%
a) 10-Desoxy-γ-rhodomycinon	354	100	336	23	325	14	307	25	297	37	282	56
b) 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12)	338	100	--		309	20	--		--		$-C_4H_8$ M-56: 282	11

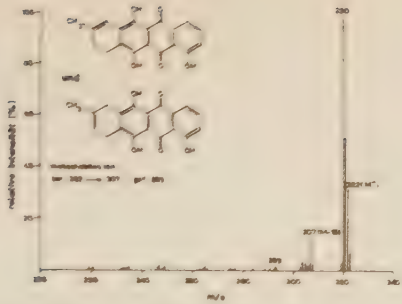
Tabelle 10: Massenspektrometrie der Anthracyclinone ohne OH-Gruppe in Benzyl-Stellung, vgl. Abbild. 55 und 56.



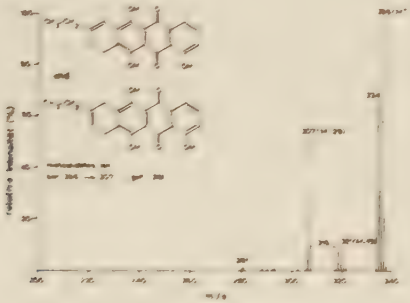
Abbild. 55: 10-Desoxy-γ-rhodomycinon



Abbild. 56: 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12)

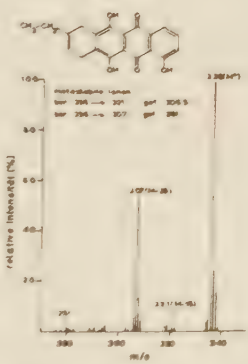


Abbild. 57: 2,-Rhodomycinon-HBr-Produkt I (Gemisch der Dihydro-tetracenchinone)

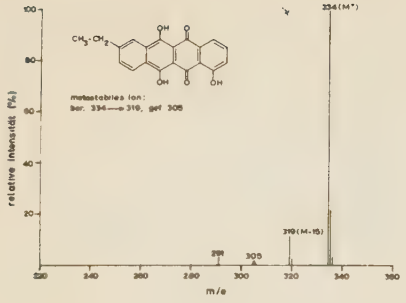


Abbild. 58: ε-Rhodomycinon-HBr-Produkt I (Gemisch der Dihydro-tetracenchinone)

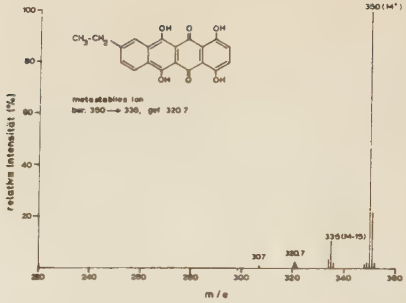
Abbild. 59: 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracen-chinon-(5.12)



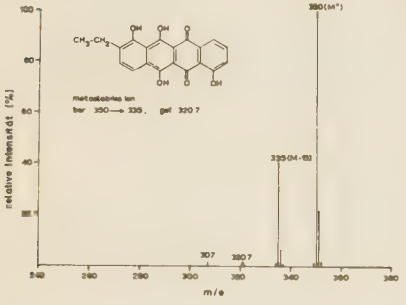
Abbild. 60: 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracen-chinon-(5.12)



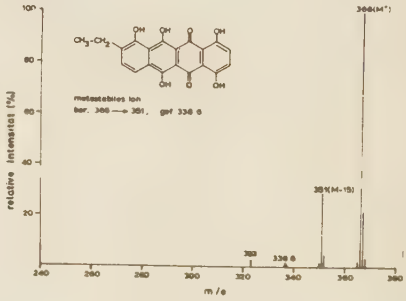
Abbild. 61: 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)



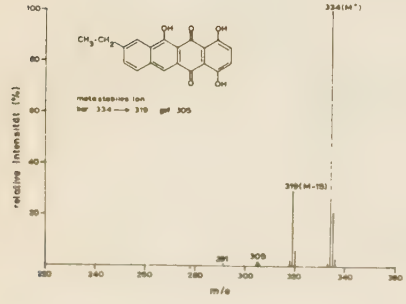
Abbild. 62: 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)



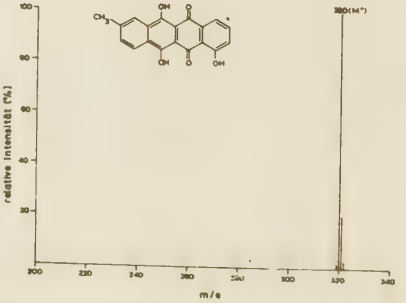
Abbild. 63: Bisanhydro-ß-rhodomycinon



Abbild. 64: Bisanhydro-ß-isorhodomycinon



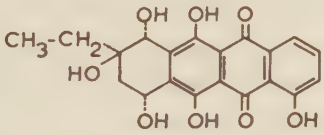
Abbild. 65: α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt



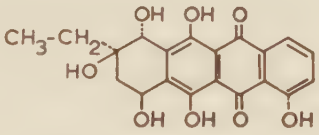
Abbild. 66: Bisanhydro-$ß_1$-rhodomycinon

Zusammenfassung der Ergebnisse

Anthracyclin-Gemische unterschiedlicher Herkunft werden totalhydrolisiert. Zur Auftrennung ihrer Aglykone, der Anthracyclinone, wird ausschließlich feines Kieselgel, das mit Oxalsäure oder $NaHCO_3$ imprägniert ist, als Lösungsmittel ein Chloroform/Aceton-Gemisch verwendet. Die Konstitutionsermittlung der dabei isolierten neuen Farbstoffe stützt sich unter Verwendung von Vergleichsmaterial aus früheren Untersuchungen weitgehend auf spektroskopische Methoden, vor allem auf NMR- und Massenspektren.

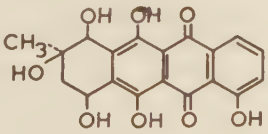


α-Rhodomycinon

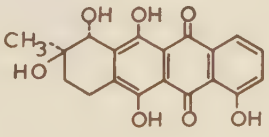


β-Rhodomycinon

α-Rhodomycinon ist ein Stereoisomeres von ß-Rhodomycinon mit umgekehrter Konfiguration an C-7. α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon können über ihre Monotrifluoracetate (CF_3COO an C-7) ineinander umgewandelt werden.

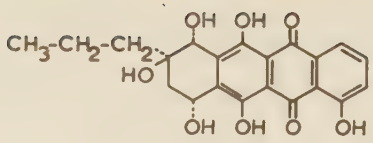


α_1-Rhodomycinon

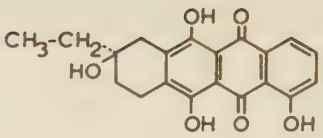


β_1-Rhodomycinon

α_1-Rhodomycinon und β_1-Rhodomycinon entsprechen ß-Rhodomycinon und γ-Rhodomycinon, wenn die Äthylgruppe an C-9 der letzteren durch ein Methylrest ersetzt wird.



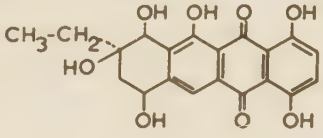
α_3-Rhodomycinon



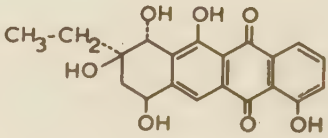
10-Desoxy-γ-rhodomycinon

α_3-Rhodomycinon entspricht α-Rhodomycinon; es trägt jedoch einen Propylrest an C-9.

10-Desoxy-γ-rhodomycinon leitet sich, wie sein Name sagt, von γ-Rhodomycinon ab und wird auch aus diesem durch katalytische Hydrierung gewonnen.



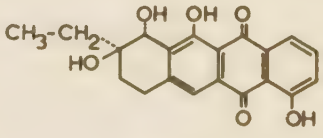
α_2-Rhodomycinon



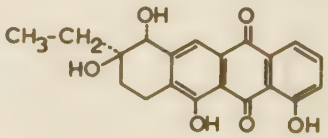
α-Citromycinon

α_2-Rhodomycinon stimmt in Ring A mit ß-Rhodomycinon überein, die Anordnung der α-Hydroxygruppen am Anthrachinon-Kern entspricht der beim δ-Rhodomycinon.

Die gelben Anthracyclinone α-Citromycinon und γ-Citromycinon leiten sich vom 1.5-Dihydroxy-anthrachinon ab. α-Citromycinon stimmt im Ring A mit ß-Rhodomycinon, γ-Citromycinon mit γ-Rhodomycinon überein. Beide Citromycinone erhält man auch bei der katalytischen Hydrierung von α_2-Rhodomycinon.



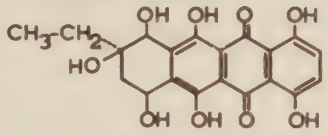
γ-Citromycinon



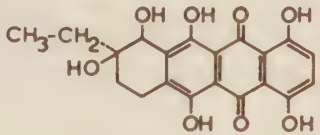
β_1-Citromycinon

Das schon von Th. Waehneldt als Derivat des 1.8-Dihydroxy-anthrachinons erkannte β_1-Citromycinon ist ein Isomeres des γ-Citromycinons.

Die von W.Rode begonnene Strukturermittlung von ß-Iso-rhodomycinon wird abgeschlossen. ß-Iso-rhodomycinon ist im Ring A auch sterisch mit ß-Rhodomycinon identisch, es unterscheidet sich von diesem nur durch die Einführung einer vierten α-Hydroxygruppe an C-1. Daneben wird γ-Iso-rhodomycinon erstmals isoliert.

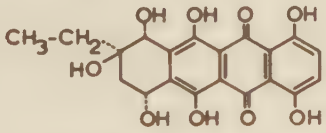


ß-Iso-rhodomycinon

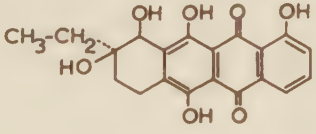


γ-Iso-rhodomycinon

Bei der katalytischen Hydrierung von ß-Iso-rhodomycinon entsteht außer dem erwarteten γ-Iso-rhodomycinon noch ß-Rhodomycinon, γ-Rhodomycinon und ein Isomeres von γ-Rhodomycinon, das im Ring D eine OH-Gruppe an C-1 statt an C-4 trägt: "156/2".



α-Iso-rhodomycinon



156/2

Hydrolyse des ß-Iso-rhodomycinon-trifluoracetates (CF_3COO an C-7) liefert das postulierte α-Iso-rhodoymcinon.

Die trans-Konfiguration der Hydroxyle an C-9 und C-10 von γ-Rhodomycinon wird erstmals bewiesen: das aus γ-Rhodomycinon erhaltene 10-epi-γ-Rhodomycinon reagiert wesentlich schneller mit Perjodsäure und hat demnach cis-Konfiguration.

Kurzes Kochen von γ-Rhodomycinon mit Jodwasserstoffsäure in Eisessig führt zu den Isomeren 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) und 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12), die als Nebenprodukte auch bei der Einwirkung von Bromwasserstoffsäure auf γ-Rhodomycinon entstehen. Hydrierung der beiden Isomeren liefert racemisches 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12). Das 9.10-Dihydro-Produkt ist von Bedeutung für die Partialsyn-

these von γ-Rhodomycinon: trans-Hydroxylierung der Doppelbindung mit Persäuren sollte zu γ-Rhodomycinon, cis-Hydroxylierung mit Osmium(VIII)-oxid zu einem Stereoisomeren des γ-Rhodomycinons führen.

	Papierchromatogramm *) Tetr./Dek./Eg./Wasser (5:5:10:1)	Dünnschichtchromatogramm Chloroform/Aceton (10:1) Oxals.-KG G	(1:1) $NaHCO_3$-KG G
α-Rhodomycinon	0.16	0.16	0.13
α-Iso-rhodomycinon	0.16	0.16	0.08
α_1-Rhodomycinon	0.16	0.19	0.24
α-Citromycinon	0.16	0.24	0.71
α_2-Rhodomycinon	0.18	0.24	0.40
α_3-Rhodomycinon	0.26	0.29	0.24
β-Rhodomycinon	0.26	0.36	0.40
β-Iso-rhodomycinon	0.26	0.36	0.24
β_1-Rhodomycinon	0.36	0.31	0.63
β_1-Citromycinon	0.36	0.18	0.75
γ-Citromycinon	0.49	0.41	0.75
γ-Rhodomycinon	0.53	0.55	0.70
γ-Iso-rhodomycinon	0.53	0.55	0.56
10-Desoxy-γ-rhodomycinon	1.00	0.80	0.80

Tabelle 11: R_S-Werte der Anthracyclinone ohne Methoxycarbonylgruppe

*) R_S-Werte, bezogen auf 10-Desoxy-γ-rhodomycinon als Standard.

B. BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

I. Allgemeines

1) Verwendete Meßgeräte

Alle Schmelzpunkte wurden im Berl-Block bestimmt und durch Vergleich mit Eichsubstanzen (Bayer) korrigiert.
Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrographen Modell 21 aufgenommen.
Zur Aufnahme der Elektronenspektren diente das Zeiss-Spektralphotometer RPQ 20A (qualitativ) und das Zeiss-Spektralphotometer PMQ II (quantitativ).
Die Messung der NMR-Spektren erfolgte mit den Spektrometern Varian A-60 und Varian HA-100, wobei Tetramethylsilan (TMS) als innerer Standard verwendet wurde.
Die Massenspektren wurden mit dem Atlas-MAT-Massenspektrometer CH 4 gemessen (Festkörperionenquelle TO 4, Elektronenenergie 70 eV).
Die spezifischen Drehungen bestimmte man mit dem Perkin-Elmer-Polarimeter Modell 141.

2) Chromatographische Methoden

Papierchromatographie

Zur Papierchromatographie diente das Lösungsmittelsystem Tetralin/Dekalin/Eisessig/Wasser (5:5:10:1) auf Rundfilter der Fa. Schleicher u. Schüll Nr. 2043 b, Format 29 × 30 cm. Nach Auftragen der Proben am Startkreis besprühte man das Papier mit der Unterphase des Systems und entwickelte das Zirkularchromatogramm mit der Oberphase, die durch einen Papierdocht von unter zugeführt wurde. Die Laufzeit betrug 4-8 Stdn.

Dünnschichtchromatographie

Je 10 Glasplatten der Größe 10 × 20 cm wurden nach E.Stahl *) mit dem Desaga-Streichgerät in einer Stärke von 0.25 mm beschichtet. Dazu verrührte man für

---

*) E.Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1962.

neutrale Platten 30 g Kieselgel G (Merck) mit 60 ml Wasser,
saure Platten 30 g Kieselgel G (Merck) mit 60 ml 0.5 n Oxalsäure
basische Platten 30 g Kieselgel G (Merck) mit 60 ml 0.5 n $NaHCO_3$.

Die lufttrocknen Platten aktivierte man 1 Stde. bei 110°.

Säulenchromatographie

Kieselgel-Säulen

Neutrales Kieselgel G: Kieselgel G (Merck, zur Dünnschichtchromatographie") wurde ohne Vorbehandlung verwendet.

$NaHCO_3$-Kieselgel: 1 kg feines Kieselgel (Merck, Korngröße unter 0.08 mm) wurde mit 2 l 0.5 n $NaHCO_3$ verrührt, in flachen Schalen bei 120° getrocknet und vor Gebrauch gesiebt.

Oxalsäure-Kieselgel: 1 kg feines Kieselgel (Merck, Korngröße unter 0.08 mm) wurde mit 1 l 0.5 n Oxalsäure verrührt, in flachen Schalen bei 120° getrocknet und vor Gebrauch gesiebt. Durch das am häufigsten verwendete Lösungsmittelsystem Chloroform/Aceton (10:1) wurde stets ein Teil der Oxalsäure mit ausgewaschen. Die Eluate dieser Säulen mußten daher vor dem Eindampfen durch Ausschütteln mit dest. Wasser von der Säure befreit und über Natriumsulfat getrocknet werden.

Zellulose-Säulen

Zellulosepulver (Schleicher u. Schüll Nr. 123) wurde mit der Unterphase des Systems Benzol/Ligroin/Eisessig/Wasser (10:30:36:4) verrührt und in ein Chromatographierohr gefüllt. Nach Absitzen der Zellulose ließ man die Unterphase bis zur oberen Zelluloseschicht ablaufen, drückte mit einem genau passenden Kolben die Zellulose gleichmäßig zusammen, goß die aufgewirbelte obere Schicht vorsichtig ab und überschichtete 10 cm hoch mit Oberphase. War diese fast vollständig in die Zellulose eingedrungen, so gab man das in der Oberphase gelöste Substanzgemisch auf und entwickelte mit weiterer Oberphase.

II. Isolierung der Anthracyclinone

1) Herkunft und Ausbeute (Übersicht)

a) Aus Glykosiden der Stämme ETH 7451 (2000 P-Kolben) und ETH 9386 (1000 P-Kolben). 5.6 g Aglykon-Gemisch getrennt an Oxalsäure- und $NaHCO_3$-Kieselgel. Ausbeuten in der Reihenfolge der Elution:

(1)	53 mg	10-Desoxy-γ-rhodomycinon	(1.2 %)
(2)	3.5 g	γ-Rhodomycinon	(81.5 %)
(3)	2 mg	γ-Citromycinon	(0.05%)
(4)	400 mg	ß-Rhodomycinon	(9.3 %)
(5)	70 mg	$ß_1$-Rhodomycinon	(1.6 %)
(6)	1 mg	$α_3$-Rhodomycinon	(0.02%)
(7)	5 mg	α-Citromycinon	(0.1 %)
(8)	8 mg	$α_1$-Rhodomycinon	(0.2 %)
(9)	12 mg	$ß_1$-Citromycinon	(0.3 %)
(10)	250 mg	α-Rhodomycinon	(5.8 %)
	4.3 g	Gesamtausbeute	100 %

b) 10 g Rhodomycin/Iso-rhodomycin-Pikrate, von B.Franck zur Verfügung gestellt, ergaben nach Hydrolyse 2.4 g Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemisch. Trennung an Oxalsäure- und $NaHCO_3$-Kieselgel lieferte:

(1)	4 mg	γ-Rhodomycinon	(0.34%)
(2)	3 mg	γ-Iso-rhodomycinon	(0.25%)
(3)	800 mg	ß-Rhodomycinon	(67.5 %)
(4)	300 mg	ß-Iso-rhodomycinon	(25.0 %)
(5)	80 mg	$α_2$-Rhodomycinon	(6.8 %)
	1187 mg	Gesamtausbeute	100 %

c) Aus Submerskulturen des Stammes P2a 4/17 gewonnene Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemische stellte P.Boldt zur Verfügung. 3.63 g "I4/R"-Gemisch, von W.Rode während seiner Diplomarbeit getrennt an Zellulose-Säulen und 204 mg "α-Rhodomycinon" von P.Boldt (Hauptbestandteil $α_2$-Rhodomycinon), getrennt an Oxalsäure- und $NaHCO_3$-Kieselgel-Säulen, lieferten zusammen mit den 80 mg aus den Pikraten von B.Franck:

288 mg $α_2$-Rhodomycinon.

2) Isolierung von 10-Desoxy-γ-rhodomycinon, γ-Citromycinon, β_1-Rhodomycinon, α_2-Rhodomycinon, α-Citromycinon, α_1-Rhodomycinon, β_1-Rhodomycinon und α-Rhodomycinon

Die Str. purpurascens-Stämme ETH 7451 und ETH 9386 wurden von Th. Waehneldt[1] und J. Niemeyer[26] in mehreren Ansätzen je 5 Wochen bei 27° auf 3000 l (ETH 7451 2000 l und ETH 9386 1000 l) einer auf 3000 E-Kolben verteilten Nährlösung kultiviert. Die aus Mycel und Kulturlösung isolierten Anthracycline erwärmte man in 700 ml n HCl 1 Stde. auf 75° und chromatographierte das ausgefallene, getrocknete Anthracyclinon-Gemisch (5.6 g) aus Chloroform/Aceton (10:1) an 16 Säulen (50 × 5 cm) aus Oxalsäure-Kieselgel. Alle 16 Säulen wurden in der gleichen Weise bearbeitet. Man wusch die Zonen ins Filtrat und kontrollierte die einzelnen Fraktionen im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1). Alle Fraktionen wurden zur Entfernung der miteluierten Oxalsäure mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. bei 40° eingeengt.

Nach Abtrennung einer schnell laufenden karmesinroten Vorzone, die geringe Mengen von Tetracenchinonen (u.a. Bisanhydro-β-rhodomycinon) enthielt, zeigte die Säule vier gelbrote Zonen, zwischen denen man noch eine Anzahl schwach gefärbter Nebenzonen erkennen konnte.

Die erste Zone enthielt nahezu reines 10-Desoxy-γ-rhodomycinon. Die mittleren Fraktionen der folgenden, stärksten Zone (γ-Rhodomycinon) waren bereits chromatographisch einheitlich. Die zweitstärkste Zone bestand aus einem Gemisch von β-Rhodomycinon und β_1-Rhodomycinon. Der Bereich zwischen α-Rhodomycinon und β-/β_1-Rhodomycinon enthielt α-Citromycinon, α_2-Rhodomycinon, β_1-Citromycinon und α_1-Rhodomycinon.

Die noch nicht einheitlichen Fraktionen wurden, sofern sie die gleiche Zusammensetzung zeigten, vereinigt und erneut an Oxalsäure-Kieselgel chromatographiert. Dieses Verfahren mußte bis zur Gewinnung einheitlicher Substanzen, besonders bei den nur in geringer Menge vorhandenen Anthracyclinonen, mehrmals wiederholt werden.

10-Desoxy-γ-rhodomycinon

Das nach einmaliger Chromatographie an Oxalsäure-Kieselgel erhaltene Rohprodukt wurde an einer $NaHCO_3$-Kieselgel-Säule (40 × 5 cm) im System Chloroform/Aceton/Methanol (10:10:1) weiter gereinigt. Hierbei wurde das schneller wandernde 10-Desoxy-γ-rhodomycinon von geringen Mengen ε-Rhodomycinon und ζ-Rhodomycinon, die im oberen Teil der Säule zurückbleiben, abgetrennt und eluiert. Das beim Eindampfen des Eluates verbliebene reine 10-Desoxy-γ-rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in roten Nadeln vom Schmp. 232°. Ausbeute 53 mg.

$C_{20}H_{18}O_6$ (354.4) Ber. C 67.78 H 5.12

Gef. *) C 67.75 H 5.12 Mol.-Gew. **) 354

*) 6 Stdn. bei 80° i.Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_{589}^{25} = -75 \pm 4^\circ$ (Chloroform, c = 0.31 mg/ml)

γ-Citromycinon

Die von den ersten 16 Säulen gesammelten Fraktionen aus dem Bereich zwischen γ-Rhodomycinon und B-Rhodomycinon wurden an einer Oxalsäure-Kieselgel-Säule (62 × 5 cm) im System Chloroform/Aceton (10:1) chromatographiert. Die über der γ-Rhodomycinon-Zone liegende gelbe Zone eluierte man und erhielt nach anschließender Chromatographie an $NaHCO_3$-Kieselgel (Säule, 15 × 2.5 cm) mit Chloroform/Aceton (10:1), bei der γ-Rhodomycinon etwas langsamer wanderte, reines γ-Citromycinon, das aus Chloroform/Petroläther in gelben Nadeln vom Schmp. 207° (Zers.) kristallisierte. Ausbeute 2 mg.

$C_{20}H_{18}O_6$ (354.4) Gef. *) Mol.-Gew. 354

*) aus dem Massenspektrum.

Pyroboracetat-Reaktion: λ_{max} 572, 530, 491 mμ *), wie 1.5-Dihydroxyanthrachinon.

*) im Prismenspektroskop gemessen.

ß$_1$-Rhodomycinon, α$_3$-Rhodomycinon und α-Citromycinon

Die von den 16 Säulen eluierten Fraktionen aus dem Bereich der ß-Rhodomycinon-Zone wurden, sofern sie noch nicht chromatographisch einheitlich waren, zusammengegossen und erneut an Oxalsäure-Kieselgel (5 Säulen, 60 × 5 cm) aus Chloroform/Aceton (10:1) chromatographiert. Dabei entstanden drei Zonen, zwei gelbrote und eine gelbe, deren Inhaltsstoffe durch fraktionierte Elution in der Reihenfolge ß-Rhodomycinon, ß$_1$-Rhodomycinon und α-Citromycinon trotz unvollständiger Trennung der Zonen zum größten Teil rein isoliert werden konnten. Aus den Zwischenfraktionen, die noch Gemische von ß-Rhodomycinon, ß$_1$-Rhodomycinon und α$_3$-Rhodomycinon, bzw. ß$_1$-Rhodomycinon und α-Citromycinon enthielten, gewann man durch Chromatographie an $NaHCO_3$-Kieselgel aus Chloroform/Aceton (10:1) weitere Mengen reiner Substanzen, darunter erstmals α$_3$-Rhodomycinon.

ß$_1$-Rhodomycinon wurde durch Fällung aus Chloroform/Petroläther als amorphes, gelbrotes Pulver erhalten. Ausbeute 70 mg. Es kristallisierte bei sehr langsamem Eindunsten aus Chloroform in roten Prismen, die bei 260° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{19}H_{16}O_7$ (356.3) Ber. C 64.04 H 4.53

Gef.*) C 63.46 H 4.58 Mol.-Gew.**) 356

*) 5 Stdn bei 80° i.Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

α$_3$-Rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in roten Nedeln (und Prismen), die bei 229-232° unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 1 mg.

$C_{21}H_{20}O_8$ (400.4) Gef.*) Mol.-Gew. 400

*) aus dem Massenspektrum.

α-Citromycinon kristallisierte einmal aus Chloroform/Petroläther in feinen, gelben Nadeln vom Schmp. 135-137°. Ausbeute 5 mg.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370.4) Gef*) Mol.-Gew. 370

*) aus dem Massenspektrum.

Pyroboracetat-Reaktion: λ_{max} 572, 530, 491 mμ *), wie 1.5-Dihydroxy-anthrachinon.

*) im Prismenspektroskop gemessen.

α_1-Rhodomycinon und β_1-Citromycinon

Die vereinigten Eluate der schwach gefärbten Zonen zwischen β_1-Rhodomycinon und α-Rhodomycinon wurden wiederholt an Oxalsäure-Kieselgel-Säulen (70 × 5 cm) aus Chloroform/Aceton (10:1) chromatographiert. Dabei entwickelten sich drei Zonen (gelbrot, gelb, gelbrot), die α_1-Rhodomycinon, β_1-Citromycinon und α-Rhodomycinon enthielten und in dieser Reihenfolge eluiert wurden. Durch anschließende Chromatographie aus Chloroform/Aceton (10:1) an $NaHCO_3$-Kieselgel konnte die Trennung β_1-Citromycinon/α-Rhodomycinon vervollständigt werden.

α_1-Rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in Bündeln feiner, roter Nadeln, die bei 220-223° schmolzen. Ausbeute 8 mg.

$C_{19}H_{16}O_6$ (372.3) Gef. *) Mol.-Gew. 372

*) aus dem Massenspektrum.

β_1-Citromycinon kristallisierte bei sehr langsamem Eindunsten aus Chloroform in gelbroten Prismen, die bei 225-228° unter teilweiser Zersetzung schmolzen. Aus Aceton/Wasser erhielt man gelbe, amorphe Flocken, nach dem Zentrifugieren und Trocknen ein gelbes Pulver, das bei 226-230° unter Braunfärbung schmolz. Ausbeute 12 mg.

$C_{20}H_{18}O_6$ (354.4) Gef. *) Mol.-Gew. 354

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 430, 289, 258 mμ

Form der Kurve: wie 1.8-Dihydroxy-anthrachinon.

Pyroboracetat-Reaktion: λ_{max} 530 mμ (unscharf) *), wie 1.8-Dihydroxy-anthrachinon.

*) im Prismenspektroskop gemessen.

α-Rhodomycinon

Alle Fraktionen, die α-Rhodomycinon enthielten, wurden vereinigt. Nachdem durch wiederholte Chromatographie aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel-Säulen (70 × 5 cm) die meisten Begleitfarbstoffe abgetrennt waren, enthielt das rohe α-Rhodomycinonnoch geringe Mengen des gelben $ß_1$-Citromycinons. An $NaHCO_3$-Kieselgel, System Chloroform/Aceton (10:1) wanderte $ß_1$-Citromycinon wesentlich schneller als α-Rhodomycinon und konnte auf diese Weise entfernt werden. Das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels verbliebene, noch feuchte α-Rhodomycinon löste man in wenig Pyridin, fügte etwa die zehnfache Menge Petroläther hinzu und zentrifugierte den in roten Flocken ausgefallenen Niederschlag ab. Die überstehende, nahezu farblose Lösung wurde dekantiert, der Bodensatz so oft mit frischem Petroläther aufgerührt und zentrifugiert, bis er frei von Pyridin war. Das so erhaltene, gallertige Produkt war noch sehr voluminös: 10 ml enthielten nur 50 mg Trockensubstanz. Beim Trocknen i.Vak. (Ölpumpe) über P_2O_5 schrumpfte die Masse stark. Die zurückbleibenden, sehr dichten und harten Brocken wurden im Achatmörser zerkleinert und i.Hochvak. getrocknet Ausbeute 250 mg. Das amorphe Produkt zersetzte sich beim Erhitzen auf 217-224°.

α-Rhodomycinon kristallisierte bei sehr langsamem Verdunsten des Lösungsmittels (Chloroform) in roten Prismen, die bei 217-220° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{20}H_{18}O_8$ (386.4) Ber. C 62.17 H 4.70

Gef. *) C 61.93 H 4.83 Mol.-Gew. **) 386

*) 5 Stdn. bei 80° i.Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

3) Isolierung von ß-Iso-rhodomycinon, γ-Iso-rhodomycinon und α-Rhodomycinon

10 g Rhodomycin/Iso-rhodomycin-Pikrate, die B.Franck vor 10 Jahren aus Oberflächenkulturen von Str.purpurascens gewonnen hatte, wurden in 100 ml Pyridin gelöst, mit Chloroform auf 4 l

verdünnt und so oft mit dest. Wasser ausgeschüttelt, bis die zuerst noch gelben wäßrigen Extrakte farblos blieben. Die in der Chloroformlösung verbliebenen Rhodomycine und Iso-rhodomycine wurden nach Verdampfen des Lösungsmittels in 1 l n HCl gelöst und 1 Stde. bei 75° hydrolysiert. Das als dunkler Niederschlag ausgefallene Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemisch wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2.4 g.

Man löste die Anthracyclinone in Chloroform/Aceton (10:1), gab die Lösung zu gleichen Teilen auf vier Oxalsäure-Kieselgel-Säulen (99 × 7.7 cm) und wusch die Zonen mit dem gleichen Lösungsmittel ins Filtrat. Ihre Inhaltsstoffe waren in der Reihenfolge der Elution:

Bisanhydro-anthracyclinone (wenig)
ε-Rhodomycinon/ε-Iso-rhodomycinon (wenig)
γ-Rhodomycinon/γ-Iso-rhodomycinon (wenig)
ß-Rhodomycinon/ß-Iso-rhodomycinon (Hauptzone)
α-Citromycinon (Spuren)
α_2-Rhodomycinon (Nebenzone)
α_1-Rhodomycinon (wenig)

γ-Iso-rhodomycinon

Das γ-Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemisch wurde, nachdem man es noch einmal an Oxalsäure-Kieselgel gereinigt hatte, aus Chloroform/Aceton (1:1) an einer $NaHCO_3$-Kieselgel-Säule (20 × 2 cm) chromatographiert. Dabei bildeten sich eine rote Zone (γ-Rhodomycinon) und eine darüberliegende blauviolette Zone, aus der durch Zerschneiden der Säule und Eluieren mit essigsäurehaltigem Chloroform 3 mg γ-Iso-rhodomycinon isoliert werden konnten. Das aus Chloroform/Petroläther als bräunliches Pulver gefällte, amorphe γ-Iso-rhodomycinon schmolz unter Zersetzung bei 282-290°.

$C_{20}H_{18}O_8$ (386.4) Gef.*) Mol.-Gew. 386

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Chloroform: λ_{max} 563, 551, 524, 514, 490 mμ

Form der Kurve: wie ß-Iso-rhodomycinon (Abbild. 32)

ß-Iso-rhodomycinon

Die Trennung des ß-Rhodomycinon/Iso-rhodomycinon-Gemisches wurde gleichfalls an $NaHCO_3$-Kieselgel durchgeführt. Für die gesamte Menge benötigte man neun Säulen (35 × 5 cm). Die gesammelten ß-Iso-rhodomycinon-Eluate wurden eingedampft, der Rückstand in wenig Pyridin gelöst und mit dem zehnfachen Überschuß an Petroläther gefällt. Der flockige, dunkelrote Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und mit Petroläther gewaschen. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute 300 mg.

ß-Iso-rhodomycinon kristallisierte nur schwierig: aus einer Chloroformlösung, die nur 10^{-5} Mol/l ß-iso-rhodomycinon enthielt, schieden sich nach 6 Wochen kleine, dunkelrote Nadeln an der Gefäßwand ab. Das amorphe Produkt schmolz bei 238-242° unter Zersetzung.

$C_{20}H_{18}O_9$ (402.4) Ber. C 59.70 H 4.51

Gef. *) C 60.33 H 5.09 Mol.-Gew.**) 402

*) aus Aceton mit Wasser gefällt, 14 Stdn. bei 45° i.Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

α_2-Rhodomycinon

"α-Rhodomycinon", eine Fraktion, die P.Boldt bei der Chromatographie von Anthracyclinon-Gemischen aus Submerskulturen des Göttinger Stammes F2a 4/17 an Kieselgel isoliert hatte und eine ähnliche, von W.Rode aus P.Boldt's Gemisch "14/R" an Zellulose-Säulen angereicherte Fraktion wurden gemeinsam an Oxalsäure-Kieselgel und $NaHCO_3$-Kieselgel im System Chloroform/Aceton (10:1) weiter gereinigt. Der chromatographisch einheitliche Inhaltsstoff der Hauptzone wurde durch Fällung aus Pyridin/Petroläther (1:10) als rotes, amorphes Pulver gewonnen. Ausbeute 208 mg. Weitere 80 mg konnten aus dem von B.Franck gewonnenen Anthracyclin-Pikrat-Gemisch isoliert werden. Gesamtausbeute an α_2-Rhodomycinon 288 mg. α_2-Rhodomycinon kristallisierte aus Eisessig in roten Blättchen vom Schmp. 207-209° (Zers.).

$C_{20}H_{18}O_8$ (386.4) Ber. C 62.17 H 4.70

Gef.*) C 62.13 H 4.92 Mol.-Gew.**) 386

*) 6Stdn bei 80° i. Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

III. Versuche zur Konstitution des α-Rhodomycinons

1) Überführung von α-Rhodomycinon in Bisanhydro-ß-rhodomycinon

Durch eine auf 110° gehaltene Lösung von 31 mg α-Rhodomycinon in 14 ml 80-proz. Essigsäure leitete man Chlorwasserstoff. Aus dem in braunroten Blättchen ausgefallenen Reaktionsprodukt wurden durch Chromatographie aus Chloroform/Aceton (1:1) an Kieselgel G (Säule 42 × 5 cm) geringe Mengen Nebenprodukte abgetrennt. Danach stimmte es im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G, Chloroform), Elektronenspektrum (Chloroform) und IR-Spektrum (KBr) mit Bisanhydro-ß-rhodomycinon (5a) überein.

$C_{20}H_{14}O_6$ (350.3) Gef.*) Mol.-Gew. 350

*) aus dem Massenspektrum.

2) Überführung von α-Rhodomycinon in 1.6.11-Trihyroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)

Eine Lösung von 40 mg α-Rhodomycinon in 24 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 8 ml Bromwasserstoffsäure (d 1.78) 10 Min. zum Sieden erhitzt, wobei ein dunkelroter, kristalliner Niederschlag entsand. Das erkaltete Reaktionsgemisch goß man in Wasser und chromatographierte den getrockneten Niederschlag aus Chloroform an einer Kieselgel G-Säule (20 × 3 cm). Aus dem gelbroten, im UV-Licht gelb fluoreszierenden Eluat der am schnellsten wandernden roten Zone fiel nach Einengen und Zugabe von Petroläther das Hauptprodukt in kleinen roten Prismen aus. Es zeigte die gleichen R_F-Werte, das Elektronenspektrum und das gleiche IR-Spektrum wie 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6a).

$C_{20}H_{14}O_5$ (334.3) Gef.*) Mol.-Gew. 334

*) aus dem Massenspektrum.

Die folgende, violette Zone lieferte Bisanhydro-ß-rhodomycinon in kleiner Menge.

3) Überführung von ß-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon

Eine Lösung von 10 mg ß-Rhodomycinon in 4 ml Triäthanolamin/Äthanol (1:1) schüttelte man mit 100 mg $PdO_2/BaSO_4$-Katalysator (Degussa) 1 Stde. unter Wasserstoff, verdünnte mit 20 ml Methanol, filtrierte vom Katalysator ab und schüttelte nach Zugabe von 2 n NaOH einige Min. unter Luftzutritt. Nach Ansäuern wurde mit Chloroform extrahiert und der Rückstand der eingedampften Chloroformphase aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel chromatographiert. Der Inhaltsstoff der am schnellsten wandernden Zone wurde durch R_F-Werte und IR-Spektrum als γ-Rhodomycinon (1c) identifiert. Die darüberliegende Hauptzone enthielt unverändertes ß-Rhodomycinon.

4) Überführung von α-Rhodomycinon in γ-Rhodomycinon

10 mg α-Rhodomycinon wurden in der gleichen Weise wie ß-Rhodomycinon hydriert und aufgearbeitet. Der Inhaltstoff der am schnellsten wandernden Chromatogrammzone stimmte in den R_F-Werten und in seinem IR-Spektrum mit γ-Rhodomycinon (1c) überein.

5) ß-Rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von ß-Rhodomycinon in α-Rhodomycinon

62 mg ß-Rhodomycinon wurden in 0.6 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gelöst. Nach 24 Stdn. goß man die rote Lösung in 100 ml Wasser, extrahierte die Farbstoffe mit Chloroform und wusch die Chloroformphase zur Entfernung der Säure mehrmals mit Wasser. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 78 × 4.6 cm) chromatographiert. Auf fünf schmale, gelbrote Zonen, deren Inhaltsstoffe nicht untersucht wurden, folgte die breite, gelbrote Zone des Hauptproduktes, über der noch eine schmale Zone von unverändertem Ausgangsmaterial lag. Das Eluat der Hauptzone wurde noch einmal aus Chloroform/Aceton (10:1)

an Oxalsäure-Kieselgel chromatographiert, wobei sich über der breiten breiten Zone des Trifluoressigsäure-Produktes zwei schmale, gelbrote Zonen bildeten. Das gereinigte ß-Rhodomycinon-trifluoracetat wanderte im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) als einheitliche Zone mit einem etwas größeren R_F-Wert als γ-Rhodomycinon. Es kristallisierte aus Chloroform in feinen, gelbroten Nadeln. Ausbeute 20 mg.

$C_{22}H_{17}F_3O_9$ (482.4) Ber. F 11.8
Gef.*) F 10.8 Mol.Gew.**) 482

*) 6 Stdn. bei 30° i. Hochvak. getrocknet.
**) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 529, 516, 494, 483 mμ
Form der Kurve: wie ß-Rhodomycinon (Abbild 1).

Ein Teil des reinen ß-Rhodomycinon-trifluoracetates wurde aus Chloroform/Aceton (1:1) an $NaHCO_3$-Kieselgel (Säule, 18 × 3 cm) chromatographiert. Dabei entstanden zwei violette Zonen, deren Inhaltsstoffe isoliert und durch R_F-Werte, sowie durch IR-Spektren als α-Rhodomycinon (obere Zone) und ß-Rhodomycinon (untere Zone) identifiziert wurden.

6) α-Rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von α-Rhodomycinon in ß-Rhodomycinon

28 mg α-Rhodomycinon löste man in 1 ml Trifluoressigsäure und ließ die Lösung 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann goß man die rote Reaktionsmischung in 100 ml Wasser und isolierte in der gleichen Weise wie bei ß-Rhodomycinon das Trifluoracetat. Es wurde mit Petroläther aus Chloroform gefällt. Ausbeute 9 mg. α-Rhodomycinon-trifluoracetat kristallisierte aus Chloroform nur zum Teil in gelbroten Nadeln und stimmte mit ß-Rhodomycinon-trifluoracetat im R_F-Wert (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1), in IR-, Elektronen- und Massenspektren überein.

$C_{22}H_{17}F_3O_9$ (482.4) Gef.*) Mol.-Gew. 482
*) aus dem Massenspektrum.

Ein Teil des gereinigten α-Rhodomycinon-trifluoracetates wurde aus Chloroform/Aceton (1:1) an $NaHCO_3$-Kieselgel chromatographiert. Dabei standen zwei violette Zonen, deren Inhaltsstoffe die gleichen R_F-Werte (Dünnschicht- und Papierchromatogramm) wie α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon hatten.

7) Chromatographische Vergleiche von α-Rhodomycinon-trifluoracetat und ß-Rhodomycinon-trifluoracetat

a) im Dünnschichtchromatogramm

In Chloroform gelöste Proben von beiden Trifluoracetaten, sowie von α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon als Vergleich, wurden auf eine Platte mit basischer Kieselgel G-Schicht gebracht und 48 Stdn. später mit Chloroform/Aceton (1:1) entwickelt. Dabei zeigten die Chromatogramme beider Trifluoracetate übereinstimmend neben zwei schwach gefärbten Vorzonen und einer am Start verbliebenen Substanz zwei violette Hauptzonen, α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon, deren relative Intensitäten sich jedoch unterschieden: α-Rhodomycinon-trifluoracetat lieferte mehr α-Rhodomycinon, und aus ß-Rhodomycinon-trifluoracetat entstand überwiegend ß-Rhodomycinon.
Wurde das Dünnschichtchromatogramm sofort nach dem Auftragen der Proben entwickelt, so fand man in dem sonst unveränderten Chromatogramm beim α-Rhodomycinon-trifluoracetat eine breite, violette Zone zwischen α-Rhodomycinon und ß-Rhodomycinon.

b) im Papierchromatogramm

Im Papierchromatogramm (Tetralin/Dekalin/Eisessig/Wasser, 5:5:10:1) lief ß-Rhodomycinon-trifluoracetat als einheitliche Zone (R_F-Wert wenig größer als γ-Rhodomycinon). α-Rhodomycinon-trifluoracetat trennte sich in drei Zonen, Δ 1, Δ 2, Δ 3 (von außen nach innen), deren stärkste, Δ 3, den gleichen R_F-Wert wie ß-Rhodomycinon-trifluoracetat hatte. Alle Zonen wurden ausgeschnitten, mit Methanol eluiert und nach Zugabe von wenig Essigsäure mit Chloroform extrahiert. Die von Säureresten befreiten, getrockneten Chloroformlösungen prüfte man im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure- und $NaHCO_3$-Kieselgel, Chloroform/Ace-

ton, 10:1 bzw. 1:1) und im papierchromatogramm. Z 3 von α-Rhodomycinon-trifluoracetat und die einzige Zone von ß-Rhodomycinon-trifluoracetat ergaben nun ß-Rhodomycinon (+ Spur α-Rhodomycinon). Z 1 und Z 2 von α-Rhodomycinon-trifluoracetat lieferten α-Rhodomycinon (+ Spur ß-Rhodomycinon bei Z 2).
Mit Chloroform konnte ß-Rhodomycinon-trifluoracetat unverändert aus der Papierchromatogrammzone eluiert werden; geprüft im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1).

IV. Zur Konfiguration des γ-Rhodomycinons

1) γ-Rhodomycinon-trifluoracetat

320 mg γ-Rhodomycinon wurden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stdn. goß man die rote Lösung in 200 ml Wasser und arbeitet das Reaktionsgemisch wie bei ß-Rhodomycinon beschrieben auf. Dabei wurden mehr als 50% des Ausgangsmaterials unverändert zurückgewonnen. Das Eluat der unter dem γ-Rhodomycinon liegenden, gelbroten Zone enthielt das γ-Rhodomycinon-trifluoracetat, das im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) als einheitliche Zone mit größerem R_F-Wert als 10-Desoxy-γ-rhodomycinon wanderte. Chromatographie aus Chloroform/Aceton (1:1) an $NaHCO_3$-Kieselgel ergab nur eine Zone, deren Inhaltsstoff in R_F-Werten und IR-Spektrum mit γ-Rhodomycinon übereinstimmte. γ-Rhodomycinon-trifluoracetat wurde mit Petroläther aus Chloroform gefällt, Ausbeute 81 mg. Es kristallisierte aus Chloroform in feinen, roten Nadeln vom Schmp. 198° (Zers.).

$C_{22}H_{17}F_3O_8$ (466.4)	Ber.	C 56.66	H 3.68	F 12.2
	Gef.*)	C 56.24	H 3.66	F 10.7
	Gef.**)	Mol.-Gew. 466		

*) 8 Stdn. bei 50° i.Hochvak. getrocknet.
**) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 530, 517, 495, 484 mμ
Form der Kurve: wie γ-Rhodomycinon (Abbild. 12).

2) 10-epi-γ-Rhodomycinon aus γ-Rhodomycinon

Bei der chromatographischen Trennung des Trifluoracetylierungsgemisches an Oxalsäure-Kieselgel bildete sich dicht über der breiten Zone von γ-Rhodomycinon (50% unverändert) eine schmale, gelbrote Zone, aus der nach weiterer Reinigung im gleichen System ca. 2 mg 10-epi-γ-Rhodomycinon isoliert werden konnten. Der reine Farbstoff hat im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure- oder $NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) einen etwas kleineren, im Papierchromatogramm einen wesentlich größeren R_F-Wert als γ-Rhodomycinon. Sein IR-Spektrum ist dem von γ-Rhodomycinon sehr ähnlich. Die Massenspektren der beiden epimeren Anthracyclinone stimmen völlig überein. 10-epi-γ-Rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in feinen, verwachsenen Nadeln, die bei 230° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370.4) Gef.*) Mol.-Gew. 370

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 529, 516, 493, 482 mμ

Form der Kurve: wie γ-Rhodomycinon (Abbild. 12).

3) Vergleichende Perjodsäure-Oxydation von γ-Rhodomycinon und 10-epi-γ-Rhodomycinon

Lösungen von 0.5 mg (1.4 μMol) γ-Rhodomycinon bzw. 10-epi-γ-Rhodomycinon in 1 ml 80-proz. Essigsäure wurden mit 0.2 ml 0.03 m H_5JO_6 (6 μMol) in 80-proz. Essigsäure versetzt, wobei sich die gelbrote Lösung von 10-epi-γ-Rhodomycinon augenblicklich karmesinrot färbte. Nach 1 Min. Reaktionsdauer wurde von jedem Ansatz die Hälfte, nach 15 Min. der Rest mit einem Überschuß 5-proz. Kaliumjodidlösung versetzt und frei gewordenes Jod mit Natriumthiosulfat reduziert. Die über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge der Reaktionslösungen prüfte man im Dünnschichtchromatogramm und Papierchromatogramm auf ihre Zusammensetzung: während γ-Rhodomycinon auch nach 15 Min. noch nicht reagiert hatte, war 10-epi-γ-Rhodomycinon bereits nach 1 Min. zu 50% und nach 15 Min. vollständig umgesetzt worden. Dabei entstanden

zwei neue, farbige Substanzen. Neben einem schnell wandernden Nebenprodukt entstand als Hauptprodukt ein roter Farbstoff, der im Papierchromatogramm den R_F-Wert von γ-Rhodomycinon hat, im Dünnschichtchromatogramm an Oxalsäure-Kieselgel G (Chloroform/Aceton, 10:1) wie 10-epi-γ-Rhodomycinon wandert und an $NaHCO_3$-Kieselgel G (Chloroform/Aceton, 10:1) am Start fest adsorbiert wird.

V. Zur Konstitution des α_1-Rhodomycinons

1) Überführung von α_1-Rhodomycinon in β_1-Rhodomycinon

Eine Lösung von 2 mg α_1-Rhodomycinon in 4 ml Triäthanolamin/Äthanol (1:1) schüttelte man mit 50 mg $PdO_2/BaSO_4$-Katalysator (Degussa) 1 Stde. unter Wasserstoff, verdünnte mit 20 ml Methanol, filtrierte vom Katalysator ab und schüttelte nach Zugabe von 2n NaOH einige Min. unter Luftzutritt. Nach Ansäuern wurde mit Chloroform extrahiert und der Rückstand der Chloroformphase aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel chromatographiert. Neben einigen schwach gefärbten Begleitzonen zeigten sich zwei breite, gelbrote Hauptzonen, deren Inhaltsstoffe isoliert wurden. Die untere Zone enthielt ein Hydrierungsprodukt, das in Farbe, R_F-Werten (Oxalsäure-Kieselgel G und $NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) und Elektronenspektrum (Cyclohexan) mit β_1-Rhodomycinon übereinstimmte. Aus der oberen Zone konnte unverändertes α_1-Rhodomycinon zurückgewonnen werden.

2) β_1-Rhodomycinon-HBr-Produkte I und II

Eine Lösung von 25 mg β_1-Rhodomycinon in 10 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 3 ml Bromwasserstoffsäure (d 1.78) kurz aufgekocht, wobei ein braunroter, kristalliner Niederschlag ausfiel. Nach Erkalten goß man das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser, extrahierte die Farbstoffe mit Chloroform und chromatographierte den mit Wasser säurefrei gewaschenen und getrockneten Extrakt aus Chloroform an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 46 × 3 cm). Die am schnellsten wandernde, rote Hauptzone wurde eluiert und aus Chloroform an $NaHCO_3$-Kieselgel (Säule, 25 × 3 cm) chromatographiert. Dabei entwickelten sich zwei rote Zonen, I und II.

Der Inhaltsstoff der oberen Zone (II) hatte im Dünnschichtchromatogramm an sauren Kieselgel-Platten (Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt II) und an basischen Platten (Chloroform) einen etwas kleineren R_F-Wert als dieses. $ß_1$-Rhodomycinon-HBr-Produkt II ("Bisanhydro-$ß_1$-rhodomycinon") kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in roten Blättchen, die bei 252-256° schmolzen. Ausbeute 7.4 mg.

$C_{19}H_{12}O_5$ (320.3) Gef.*) Mol.-Gew. 320

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 529, 494, 462 mμ

Form der Kurve: wie 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)

Das Eluat der Zone I hinterließ beim Eindampfen einen roten Rückstand, der im Dünnschichtchromatogramm an basischem Kieselgel (Chloroform) den gleichen R_F-Wert und die gleiche Farbe hatte wie γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt I. Ausbeute 2.7 mg.

$C_{19}H_{14}O_5$ (322.3) Gef.*) Mol.-Gew. 322

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 555, 530, 516, 494, 483 mμ

Form der Kurve: ähnlich wie γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt I.

VI. Zur Konstitution des 10-Desoxy-γ-rhodomycinons

1) Überführung von γ-Rhodomycinon in 10-Desoxy-γ-rhodomycinon

Eine Lösung von 1 g γ-Rhodomycinon in 180 ml Triäthanolamin wurde nach Zugabe von 360 ml absol. Äthanol und 1.7 g PdO_2/$BaSO_4$-Katalysator (Degussa) 2 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Zugabe von 2n NaOH schüttelte man unter Luftzutritt bis die nach der Hydrierung braunrote Farbe nach violett umgeschlagen war. Nach Ansäuern mit verd. HCl extrahierte man das Hydrierungsprodukt mit Chloroform und chromatographierte den Verdampfungsrückstand des Chloroformauszuges aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 86 × 6.4 cm). Aus

der Hauptzone isolierte man 500 mg unverändertes γ-Rhodomycinon. Den Verdampfungsrückstand vom Eluat der darunterliegenden Zone chromatographierte man aus Chloroform an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 93 x 6.4 cm). Aus dem mit Wasser gewaschenen Eluat der Hauptzone kristallisierten beim Einengen und Versetzen mit Cyclohexan rote Nadeln vom Schmp. 232°. Ausbeute 97 mg.

Das Hydrierungsprodukt stimmte in Schmp., R_F-Werten (Papier- und Dünnschichtchromatogramme), IR-Spektrum (KBr), Elektronenspektrum (Cyclohexan) und spezifischer Drehung (Chloroform) mit 10-Desoxy-γ-rhodomycinon überein. Eine Mischung beider Substanzen schmolz ohne Depression.

2) 10-Desoxy-γ-rhodomycinon-triacetat

33 mg 10-Desoxy-γ-rhodomycinon wurden in 2 ml absol. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 4 ml Acetanhydrid 1 Stde. auf dem Wasserbad bei 80° acetyliert. Dabei wurde die anfangs rote Lösung gelb. Nach dem Abkühlen goß man das Reaktionsgemisch in 100 ml Eiswasser, extrahierte das Acetat mit Chloroform und wusch die Chloroformphase mehrfach mit Wasser. Die getrocknete Chloroformlösung wurde an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 20 x 3 cm) aus Chloroform chromatographiert. Dabei entwickelten sich mindestens drei gelbe, zum Teil fluoreszierende Zonen. Das Eluat der obersten, nicht fluoreszierenden Zone ergab nach Ausschütteln der Oxalsäure, Einengen und Zugabe von wenig Petroläther einen blaßgelben, flokkigen Niederschlag, der nach kurzem Stehen körnig wurde. Ausbeute 7 mg.

Spezifische Drehung: $[\alpha]_{589}^{25} = -29 \pm 1.5^\circ$ (Chloroform, c = 0.66 mg/ml)

VII. Überführung von γ-Rhodomycinon und 10-Desoxy-γ-rhodomycinon in 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) und 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12)

a) γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt I

Eine Lösung von 60 mg γ-Rhodomycinon in 24 ml Eisessig erhitzte man nach Zugabe von 8 ml Bromwasserstoffsäure (d 1.78) 5 Min. zum Sieden, wobei rote Kristalle ausfielen. Das Reaktions-

gemisch goß man in 500 ml Wasser, filtrierte die ausgefallenen Farbstoffe ab und chromatographierte sie aus Chloroform an einer Kieselgel G-Säule (30 x 2.5 cm). Dabei entwickelten sich zwei rote Zonen, I und II. Der Inhaltsstoff (28 mg) der oberen Zone (II) war in R_F-Werten, Elektronenspektrum (Cyclohexan) und IR-Spektrum (KBr) mit1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) identisch. Die Aufarbeitung des Eluates von Zone I ergab 10 mg eines Gemisches der isomeren Dihydro-tetracenchinone, die sich durch Chromatographie nicht vollständig trennen ließen. Das Gemisch hatte im Dünnschichtchromatogramm an neutralen Platten (Chloroform/Aceton, 10:1) einen größeren R_F-Wert als 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12). An sauren Platten (Chloroform) und im Papierchromatogramm wanderten beide Substanzen fast mit der Front.

$C_{20}H_{16}O_5$ (336.3) Gef.*) Mol.-Gew. 336

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Cyclohexan: λ_{max} 555, 540, 529, 516, 504, 493, 483 mμ

b) 10-Desoxy-γ-rhodomycinon-HBr-Produkt

2 mg 10-Desoxy-γ-rhodomycinon wurden in der gleichen Weise wie γ-Rhodomycinon mit Eisessig/HBr (3:1) behandelt. Das Reaktionsprodukt wanderte bei der Chromatographie aus Chloroform an Kieselgel G (Säule, 36 x 3 cm) als einheitliche Zone, deren Inhaltsstoff in R_F-Werten und Elektronenspektrum (Cyclohexan) mit γ-Rhodomycinon-HBr-Produkt I übereinstimmte.

c) γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte

535 mg γ-Rhodomycinon wurden in 160 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 4 ml Jodwasserstoffsäure (d 1.70, mit Natriumhypophosphit, NaH_2PO_2, entfärbt) 1 Min. zum Sieden erhitzt. Die dunkelrot gewordene Lösung kühlte man ab, verdünnte mit 300 ml Wasser und extrahierte die Farbstoffe mit Chloroform. Geringe Mengen von freiem Jod, erkennbar an der schwach violetten Farbe der wäßrigen Waschphasen, wurden durch Schütteln mit Natriumthiosulfat-Lösung entfernt. Man chromatographierte das Rohprodukt aus Benzol an zwei Oxalsäure-Kieselgel-Säulen (45 x 6.4 cm).

Die breite, unten gelbrot und oben karmesinrot gefärbte Hauptzone wurde eluiert, wobei man die Zusammensetzung der Fraktionen laufend anhand des Elektronenspektrums (Cyclohexan) kontrollierte. Die ersten, gelbroten Fraktionen wurden eingedampft, der Rückstand aus Chloroform/Petroläther gefällt und der gelbrote, amorphe Niederschlag abfiltriert. Man erhielt so reines 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12), Schmp. 187-189°. Ausbeute 46 mg.

$C_{20}H_{16}O_5$ (336.3) Gef. *) Mol.-Gew. 336

*) aus dem Massenspektrum.

Die übrigen Eluate wurden zusammen mit der Mutterlauge der ersten Fraktionen aus Chloroform an Kieselgel G-Säulen (34 × 5 cm und 20 × 3 cm) chromatographiert, wobei das langsamer wandernde 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12) abgetrennt werden konnte. Aus dem Eluat der roten Hauptzone kristallisierten nach Einengen und Zugabe von Petroläther 131 mg rote Blättchen, die durch Umkristallisieren aus Chloroform/Petroläther (Kontrolle durch Elektronenspektren in Cyclohexan) weiter gereinigt wurden. Die vierte Kristallisation lieferte 66 mg reines 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-9.10-dihydro-tetracenchinon-(5.12) in roten Blättchen (teilweise auch Nadeln) vom Schmp. 187°.

$C_{20}H_{16}O_5$ (336.3) Gef. *) Mol.-Gew. 336

*) aus dem Massenspektrum.

VIII. Überführung von γ-Rhodomycinon in 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12)

Eine Lösung von 35 mg der isomeren γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte in 30 ml Triäthanolamin/Äthanol/Benzol (1:1:5) wurde nach Zugabe von 300 mg $PdO_2/BaSO_4$-Katalysator (Degussa) 1 Stde. hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung schüttelte man nach Zugabe von 2n NaOH einige Min. unter Luftzutritt, säuerte an, extrahierte mit Chloroform und chromatographierte den Chloroformauszug aus Chloroform an Kieselgel G (Säule, 20 × 3 cm). Aus dem

eingeengten Eluat der am schnellsten wandernden, roten, im UV-Licht gelb fluoreszierenden Hauptzone erhielt man nach Versetzen mit Petroläther 26 mg 1.6.11-Trihydroxy-8-äthyl-7.8.9.10-tetrahydro-tetracenchinon-(5.12) in gelbroten Blättchen vom Schmp. 170-172°.

$C_{20}H_{18}O_5$ (338.3) Gef.*) Mol.-Gew. 338

*) aus dem Massenspektrum.

Spezifische Drehung: (Chloroform, c = 0.44 mg/ml) nicht feststellbar.

R_F-Werte im Dünnschichtchromatogramm (neutral, basisch und sauer, Chloroform) wie γ-Rhodomycinon-HJ-Produkte.

IX. Zur Konstitution des α_2-Rhodomycinons

1) α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt

Eine Lösung von 41 mg α_2-Rhodomycinon in 25 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 8 ml Bromwasserstoffsäure (d 1.78) 10 Min. zum Sieden erhitzt. Aus der sofort dunkelrot gewordenen Lösung fiel ein roter, kristalliner Niederschlag, der abfiltriert, gewaschen, getrocknet und aus Chloroform an Kieselgel G (Säule, 20 × 3 cm) chromatographiert wurde. Das HBr-Produkt passierte die Säule als einheitliche, gelbrote Zone und wurde anschließend aus Chloroform/Petroläther gefällt. Bei langsamem Eindunsten aus Chloroform entstanden feine, rote Nadeln vom Schmp. 219°. Das α_2-Rhodomycinon-HBr-Produkt stimmte in R_F-Wert ($NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform) und Elektronenspektrum (Cyclohexan) mit Descarbomethoxy-η-pyrromycinon [1.4.6-Trihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12)] überein. Dagegen wichen die IR-Spektren beider Verbindungen voneinander ab.

$C_{20}H_{14}O_5$ (334.3) Ber. C 71.85 H 4.22

Gef.*) C 71.42 H 4.08 Mol.-Gew.**) 334

*) bei 200° i.Hochvak. sublimiert.

**) aus dem Massenspektrum.

2) α_2-Rhodomycinon-Chloroform-Gel

Eine Lösung von 10 mg α_2-Rhodomycinon in 150 ml siedendem Chloroform wurde bis auf ein Volumen von 15 ml eingeengt. Die klar gebliebene Lösung erstarrte beim Erkalten zu einem Gel, das durch überschichtetes Chloroform nach 6 Tagen noch nicht aufgelöst wurde. Die Chloroformschicht färbte sich dabei schwach gelbrot.

15 ml Chloroform (d 1.48, Mol.-Gew. 129.4) = 0.17 Mol
10 ml α_2-Rhodomycinon (Mol.-Gew. 386.4) = $2.59\ 10^{-5}$ Mol

Molverhältnis: α_2-Rhodomycinon:Chloroform = 1:6620

3) Überführung von α_2-Rhodomycinon in α-Citromycinon und γ-Citromycinon

Eine Lösung von 33 mg α_2-Rhodomycinon in 50 ml Triäthanolamin/Äthanol (1:1) wurde mit 350 mg $PdO_2/BaSO_4$-Katalysator (Degussa) unter Wasserstoff geschüttelt. Dabei nahm die anfangs rotviolette Lösung allmählich eine schmutzig grünbraune Farbe an. Nach 1 Stde. verdünnte man mit 50 ml Methanol, filtrierte vom Katalysator ab und schüttelte das mit 2n NaOH alkalisch gemachte Filtrat einige Min. unter Luftzutritt. Die angesäuerte Lösung extrahierte man mit Chloroform und chromatographierte den Rückstand der Chloroformphase aus Chloroform/Aceton (10:1) an einer Säule (33 × 3 cm) aus Oxalsäure-Kieselgel. Dabei entstanden neben einer Anzahl schwach gefärbter Zonen eine schmale, gelbe und eine breite, gelbrote Zone. Der Inhaltsstoff der gelben Zone hatte die gleichen R_F-Werte (Dünnschichtchromatogramme: Oxalsäure-Kieselgel G und $NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1 und Papierchromatogramm) und das gleiche Elektronenspektrum (Cyclohexan, Abbild. 31) wie γ-Citromycinon.

Das Eluat der gelbroten Zone ergab bei der Chromatographie aus Chloroform/Aceton (10:1) an $NaHCO_3$-Kieselgel (Säule, 20 × 2.5 cm) eine schnell wandernde, gelbrote und eine langsamere, rotviolette Zone. Das Eluat der ersten Zone hinterließ beim Eindampfen einen gelben Farbstoff, der in R_F-Werten (Systeme wie oben), IR-Spektrum (KBr), Elektronenspektrum (Cyclohexan) und Massenspektrum mit α-Citromycinon übereinstimmte. Das gelbrote Eluat der zweiten Zone enthielt unverändertes Ausgangsmaterial.

X. Versuche zur Konstitution des ß-Iso-rhodomycinons

1) Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinon

Eine Lösung von 110 mg ß-Iso-rhodomycinon in 30 ml Eisessig wurde nach Zugabe von 10 ml Salzsäure (d 1.19) 1 Stde. auf 100° erhitzt, wobei ein braunroter, kristalliner Niederschlag ausfiel. Das Rohprodukt enthielt noch geringe Mengen an Nebenprodukten, die durch Chromatographie aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 45 × 5 cm) und an $NaHCO_3$-Kieselgel (Säule, 25 × 5 cm) abgetrennt wurden. Reines Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinon kristallisierte aus Chloroform in violettroten Nädelchen, die bei 254° schmolzen.

$C_{20}H_{14}O_7$ (366.3) Ber. C 65.67 H 3.86

Gef.*) C 65.19 H 3.84 Mol.-Gew.**) 366

*) 6 Stdn. bei 120° i.Hochvak. getrocknet.

**) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Chloroform: λ_{max} 589, 545, 508, 475 mμ

$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$ (54) (40) (16) (5)

Elektronenspektrum in konz. Schwefelsäure: λ_{max} 660, 609 mμ

$\varepsilon_{max} \cdot 10^{-3}$ (73) (32)

2) Überführung von ß-Iso-rhodomycinon in 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12)

Eine Lösung von 44 mg ß-Iso-rhodomycinon in 25 ml Eisessig erhitzte man nach Zugabe von 8 ml Bromwasserstoffsäure (d 1.78) 10 Min. unter Rückfluß zum Sieden, wobei sich braunrote Kriställchen abschieden. Nach Erkalten goß man die Reaktionsmischung in 300 ml Wasser und chromatographierte den dabei ausgefallenen Niederschlag aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 22 × 3 cm). Das Eluat der schnell wandernden Hauptzone wurde eingedampft und aus Chloroform/Aceton (10:1) an Kieselgel G (Säule, 9 × 3.2 cm) chromatographiert. Dabei trennte sich eine blauviolette Zone (I) von einer im oberen Teil der Säule verbleibenden tiefblauen Zone (II).

Der Inhaltsstoff der Zone I zeigte im Dünnschichtchromatogramm (neutrales und basisches Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert, in Chloroform das gleiche Elektronenspektrum und in KBr das gleiche IR-Spektrum wie synthetisches 1.4.6.11-Tetrahydroxy-8-äthyl-tetracenchinon-(5.12).

$C_{20}H_{14}O_6$ (350.2) Gef.*) Mol.-Gew. 350

*) aus dem Massenspektrum.

Zone II enthielt das als Nebenprodukt der HBr-Behandlung entstandene Bisanhydro-ß-iso-rhodomycinon.

3) Überführung von ß-Iso-rhodomycinon in γ-Iso-rhodomycinon, γ-Rhodomycinon, ß-Rhodomycinon und das Anthracyclinon "156/2"

Eine Lösung von 50 mg ß-Iso-rhodomycinon in 10 ml Triäthanolamin/Äthanol (1:1) wurde mit 200 mg $PdO_2/BaSO_4$-Katalysator (Degussa) unter Wasserstoff geschüttelt, wobei die Farbe von violett nach rot umschlug. Als nach 1 Stde. die Wasserstoffaufnahme sehr träge wurde, verdünnte man mit 100 ml Methanol, versetzte nach Abfiltrieren des Katalysators mit 2n NaOH, schüttelte die blauviolett gewordene Lösung einige Min. unter Luftzutritt, säuerte mit 2n HCl an und extrahierte mit Chloroform. Den Verdampfungsrückstand des Chloroformauszuges chromatographierte man aus Chloroform/Aceton (10:1) an einer Oxalsäure-Kieselgel-Säule (62 × 5 cm) und wusch die beiden orangeroten Hauptzonen ins Filtrat. Der Verdampfungsrückstand der schneller wandernden Zone wurde aus Chloroform/Aceton (1:1) an einer $NaHCO_3$-Kieselgel-Säule (20 × 2 cm) chromatographiert. Dabei bildeten sich unten eine rote, dann eine blaustichig rote und oben eine blauviolette Zone.

Der Inhaltsstoff der blauvioletten Zone hatte im Papierchromatogramm und im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure- und $NaHCO_3$-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert, in Chloroform das gleiche Elektronenspektrum und in KBr das gleiche IR-Spektrum wie γ-Iso-rhodomycinon.

Der Inhaltsstoff der roten Zone hatte die gleichen R_F-Werte (Systeme wie oben) wie γ-Rhodomycinon.

Der mit "156/2" bezeichnete Farbstoff der blaustichig roten Zone wurde als rotes, amorphes Pulver aus Chloroform/Petroläther gefällt. Beim Eindunsten einer Chloroformlösung erhielt man feine, rote Nadeln. "156/2" hatte im Papierchromatogramm und im Dünnschichtchromatogramm an Oxalsäure-Kieselgel G (Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie γ-Rhodomycinon, an $NaHCO_3$-Kieselgel G (Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie $ß_1$-Rhodomycinon.

$C_{20}H_{18}O_7$ (370.4) Gef. *) Mol.-Gew. 370

*) aus dem Massenspektrum.

Elektronenspektrum in Piperidin: λ_{max} 603, 563 mμ

"156/2" wurde durch kurzes Kochen in Eisessig/Bromwasserstoffsäure (3:1) in das 1.6.11-Trihydroxy-9-äthyl-tetracenchinon-(5.12) (6b) überführt.

Elektronenspektrum des "156/2"-HBr-Produktes in Cyclohexan: λ_{max} 531, 521, 495, 464 mμ

Form der Kurve: wie 1.6.11-Trihydroxy-tetracenchinon-(5.12) (Abbild. 27).

Die bei der ersten Trennung der Hydrierungsprodukte von ß-Iso-rhodomycinon an Oxalsäure-Kieselgel langsamer wandernde Zone enthielt laut Dünnschicht- und Papierchromatogramm ein Gemisch aus ß-Rhodomycinon und unverändertem ß-Iso-rhodomycinon.

4) ß-Iso-rhodomycinon-trifluoracetat und die Überführung von ß-Iso-rhodomycinon in α-Iso-rhodomycinon

Eine Lösung von 62 mg ß-Iso-rhodomycinon in 3 ml Trifluoressigsäure ließ man 17 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, goß sie dann in 100 ml Wasser, extrahierte die Farbstoffe mit Chloroform und wusch den Chloroformauszug zur Entfernung der Säure mehrmals mit dest. Wasser. Die über Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde eingedampft und das erhaltene rohe Trifluoressigsäure-Produkt aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 74 × 5 cm) chromatographiert. Dabei bildeten sich sechs karmesinrote Zonen, die nacheinander eluiert wurden. Die ersten drei Zonen waren nur

schwach gefärbt und wurden nicht näher untersucht (wahrscheinlich höher acetylierte Produkte). Die folgende (Haupt-)Zone enthielt das ß-Iso-rhodomycinon-trifluoracetat, das im Dünnschichtchromatogramm (Oxalsäure-Kieselgel G, Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie das ß-Rhodomycinon-trifluoracetat. Die letzten beiden Zonen enthielten ß-Iso-rhodomycinon und α-Iso-rhodomycinon.

Ein Teil des ß-Iso-rhodomycinon-trifluoracetates wurde in wenig Aceton gelöst und mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung geschüttelt, wobei die Farbe nach blau umschlug. Nach Ansäuern extrahierte man mit Chloroform und chromatographierte das Verseifungsprodukt aus Chloroform/Aceton (10:1) an Oxalsäure-Kieselgel (Säule, 81× [illegible] cm). Neben einigen schwach gefärbten Zonen entstanden eine breite und darüberliegend eine schmalere, karmesinrote Zone.

Der Inhaltsstoff der unteren Zone wurde durch R_F-Werte und IR-Spektrum (KBr) als ß-Iso-rhodomycinon identifiziert. Die obere Zone enthielt α-Iso-rhodomycinon, das mit Petroläther aus Chloroform gefällt, abzentrifugiert und getrocknet wurde. Ausbeute 2 mg als amorphes, braunrotes Pulver. α-Iso-rhodomycinon hatte im Papierchromatogramm und auf Oxalsäure-Kieselgel G-Platten (Chloroform/Aceton, 10:1) den gleichen R_F-Wert wie α-Rhodomycinon. Auf $NaHCO_3$-Kieselgel G-Platten (Chloroform/Aceton, 1:1) wanderte α-Iso-rhodomycinon (blauviolett) langsamer als α-Rhodomycinon (violett).

Elektronenspektrum in Chloroform: λ_{max} 563, 551, 524, 514, 490 mμ

Form der Kurve: wie ß-Iso-rhodomycinon (Abbild. 32).

Bedanken möchte ich mich bei

Herrn Dipl.-Chem. K.H.Schulmeyer und Herrn Dipl.-Chem. R.Zunker für die Aufnahme der IR-Spektren,

Herrn Dr. A.Melera und Herrn Dr. U.Scheidegger (Varian, Zürich) sowie Frau I.Beller für die Messung der NMR-Spektren,

Herrn Dr. C.Cordes und Herrn Dr. J.W.Buchler (Braunschweig), Herrn Dr. H.Budzikiewicz und Herrn Dr. H.Brockmann (Stanford), Herrn P.Bastian (Kiel) und Herrn Dr. G.Spiteller für Messung und Diskussion der Massenspektren,

Herrn Dr. O.Pfundt und Herrn M.Beller für die Ausführung der Mikroanalysen

und Herrn K.Schöttler für experimentelle Mitarbeit.

Herr U.Schütt zeichnete einen Teil der Spektren und Formeln.

Literaturverzeichnis

1) H.Brockmann und H.Brockmann jr., Chem.Ber. 96, 1771 [1963]

2) H.Brockmann, Fortschr.Chem.org.Naturstoffe (Wien) 21, 121 [1963]

3) H.Brockmann jr. und M.Legrand, Tetrahedron 19, 395 [1963]

4) H.Brockmann und P.Patt, Chem.Ber. 88, 1455 [1955]

5) H.Brockmann jr., Dissertat. Univ. Göttingen 1963, S. 8

6) Th.Waehneldt, Diplomarb. Univ. Göttingen 1960, S.31

7) W.Rode, Diplomarb. Univ. Göttingen 1965

8) P.Boldt, Dissertat. Univ. Göttingen 1958

9) H.Brockmann und W.Lenk, Chem.Ber. 92, 1880 [1959]

10) H.Brockmann und H.Brockmann jr., Chem.Ber. 94, 2681 [1961]

11) H.Brockmann, P.Boldt und J.Niemeyer, Chem.Ber. 96, 1356 [1963]

12) H.Brockmann und E.Wimmer, Chem.Ber. 98, 2797 [1965]

13) R.Zunker, Dissertat. Univ. Göttingen 1965

14) C.W.Beckett, N.K.Freeman und K.S.Pitzer, J.Amer.chem.Soc. 70, 4227 [1948]

15) L.D.Hall, J.org.Chemistry 29, 297 [1964]

16) C.H.Carlisle und D.Crowfoot, Proc.Roy.Soc.(London), Ser.A 184, 64 [1945]

17) M.A.Lasheen, Acta Cryst. 5, 593 [1952]

18) J.Donohue, J.D.Dunitz, K.N.Trueblood und M.S.Webster, J.Amer.chem.Soc. 85, 851 [1963]

19) F.A.L.Anet, J.Amer.chem.Soc. 84, 1053 [1962]

20) L.A.Paquette, J.Amer.chem.Soc. 86, 4096 [1964]

21) H.Brockmann jr., persönliche Mitteilung

22) J.H.Bowie und A.W.Johnson, J.chem.Soc.(London) 1964, 3027

23) J.Niemeyer, Arbeitsbericht vom 15.5.1965

24) E.L.Jackson, Organic Reactions, Vol. II, 341 [1944]

25) C.C.Price und M.Knell, J.Amer.chem.Soc. 64, 552 [1942]

26) J.Niemeyer, Diplomarb. Univ. Göttingen 1961

27) W.Schulte, Diplomarb. Univ. Göttingen 1965

28) H.Brockmann und B.Franck, Chem.Ber. 88, 1792 [1955]

29) H.Brockmann und W.Müller, Chem.Ber. 92, 1164 [1959]

30) H.Brockmann und P.Boldt, Chem.Ber. 94, 2174 [1961]

31) H.Brockmann und E.Wimmer, Chem.Ber. 96, 2399 [1963]

32) K.Biemann, Mass Spectrometry, McGraw-Hill, New York, 1962 S. 102, 105

33) H.Budzikiewicz, C.Djerassi und D.H.Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol. II, Holden-Day, San Francisco, 1964, S. 24

Teile der vorliegenden Dissertation sind in folgenden Veröffentlichungen enthalten:

H.Brockmann jr., H.Budzikiewicz, C.Djerassi, H.Brockmann und J.Niemeyer, Chem.Ber 98, 1260 [1965]
"Das massenspektroskopische Fragmentierungsverhalten der Anthracyclinone"

H.Brockmann, J.Niemeyer und W.Rode, Chem.Ber. 98, 3145 [1965]
"ß-Iso-rhodomycinon"

H.Brockmann, J.Niemeyer, H.Brockmann jr. und H.Budzikiewicz, Chem.Ber. 98, 3785 [1965]
"α-Rhodomycinon, $ß_1$-Rhodomycinon, 10-Desoxy-γ-rhodomycinon"

Lebenslauf

Am 26. Dezember 1934 wurde ich, Jürgen Christoph Niemeyer, als dritter von fünf Söhnen des Studienrates Wilhelm Niemeyer und seiner Ehefrau Hilde, geb. Wortmann, in Bielefeld geboren. Nach dem Besuch verschiedener Volksschulen in Preußisch-Oldendorf (Westfalen) und in Bielefeld von Herbst 1941 bis Ostern 1948 wurde ich in die Untertertia der Friedrich-von-Bodelschwingh-Schule in Bethel bei Bielefeld aufgenommen. Dort erhielt ich im März 1954 das Reifezeugnis.

Im Sommersemester 1954 immatrikulierte ich mich bei der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August-Universität in Göttingen und studierte zunächst Biologie und Geographie. Im Wintersemester 1955/56 wechselte ich das Studienfach und wurde zum Studium der Chemie zugelassen. Nach dem Diplomvorexamen (November 1958) und dem Zusatzpraktikum für Organiker arbeitete ich von April 1960 bis Juli 1961 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. H.Brockmann an meiner Diplomarbeit über "Die Konstitution des ß- und γ-Rhodomycinons". Die Diplomprüfung für Chemiker bestand ich am 22. Februar 1962. Im Sommer 1962 war ich für vier Monate als Praktikant der Europäischen Atomgemeinschaft am Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica in Rom tätig.

In der folgenden Zeit arbeitete ich wieder unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.Brockmann im Organisch-Chemischen Institut in Göttingen an der vorliegenden Dissertation.

Meine akademischen Lehrer waren außer Prof. Dr. H.Brockmann die Herren Professoren:
Dr. O.Glemser, Dr. A.Schneider, Dr. R.Hilsch, Dr. J.Zeemann, Dr. W.Jost, Dr. H.Strehlow, Dr. H.Musso, Dr. W.Lüttke, Dr. H.G.Schlegel

und Priv.-Doz. Dr. B.Franck.